



2019

DOKTORA

CERRAHI (VETERİNER)

BÜŞRA KIBAR KURT



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHI (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI

**KORNEA YARALARINDA DEHİDRE KORNEAL
KOLLAJEN BARIYERLERİNİN (VET SHIELD
OASIS) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI:
DENEYSEL TAVŞAN MODELİ**

Büşra KIBAR KURT

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali BELGE

AYDIN- 2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI
VCR-2019-0001

**KORNEA YARALARINDA DEHİDRE KORNEAL KOLLAJEN
BARİYERLERİNİN (VET SHIELD OASIS) ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI: DENEYSEL TAVŞAN MODELİ**

Büşra KİBAR KURT
DOKTORA TEZİ



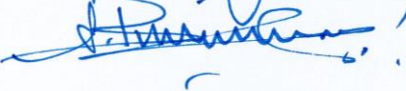


DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali BELGE

AYDIN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Veteriner) Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Büşra KİBAR KURT tarafından hazırlanan “Kornea Yaralarında Dehidre Korneal Kollajen Bariyerlerinin (Vet Shield, OASIS) Etkinliğinin Araştırılması: Deneysel Tavşan Modeli” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/10/2019

Üye (T.D.):	Prof. Dr. Ali BELGE	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye	: Prof. Dr. Murat SARIERLER	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	
Üye	: Prof. Dr. Ali BUMİN	Ankara Üniversitesi	
Üye	: Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM	Aksaray Üniversitesi	
Üye	: Dr.Öğr. Üye. Ayşe İpek AKYÜZ ÜNSAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cavit KUM
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Göreve başladığım ilk günden itibaren ve tezimin her aşamasında bana destek olan tez danışmanım, kıymetli hocam, Doktora babam, Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye teşekkür ederim. Doktora eğitimimde benden bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Murat SARIERLER'e teşekkür ederim.

Doktora sürecimde her zaman yanımda olan ve tez çalışmam boyunca benimle birlikte çalışan Hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Zeynep BOZKAN ve Araş. Gör. Dr. Zeynep BİLGEN ŞEN'e teşekkür ederim. Tezimin materyal temininde ve uygulamasında yardımcı olan abim Dr. Bülent Fahri İNCE'ye, tezimin istatistiksel analizlerinde yardımcı olan Araş. Gör. Dr. Solmaz KARAARSLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Osman BULUT'a ve Uzm. Veteriner Hekim Eser ÇAKMAKÇI'ya, yıllardır benimle birlikte klinikte canla başla çalışan Yüksek Lisans ve Doktora Öğrencilerine teşekkür ederim. Seçtiğim yolda her zaman arkamda olan beni hep destekleyen kardeşim Ali Buğra KİBAR'a, anne ve babam Gönül ve Erhan KİBAR'a teşekkür ederim.

İhtiyaç duyduğum her anda tüm fedakârlığıyla yanımda olan, daha başında olduğum bu yolda benimle yürüyen, en iyi arkadaşım ve sevgili eşim Veteriner Hekim Ömer KURT'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Korneanın Anatomisi	2
2.1.1. Kornea Kalınlığı	3
2.1.2. Gözyaşı Tabakası	4
2.2. Kornea Fizyolojisi	4
2.3. Kornea Reaksiyonları	5
2.3.1. Kornea Ödemi	5
2.3.2. Kornea Vaskülarizasyonu	6
2.3.3. Korneada Fibrozis Oluşumu	6
2.3.4. Kornea Pigmentasyonu (Melanosis)	7
2.3.5. Hücresel İnfiltrasyon	7
2.4. Yangısal Olmayan Kornea Hastalıkları	7
2.4.1 Kornea Yaraları	7
2.5. Kornea Yara İyileşmesi	8
2.5.1. Epitel Katmanın İyileşmesi	8
2.5.2. Stromal Katmanın İyileşmesi	9
2.5.3. Endotelyum İyileşmesi	9
2.6. Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	10
2.6.1. Beslenme ve Yaş	10
2.6.2. Gözyaşı Tabakası	10
2.6.3. Enfeksiyon Durumu	10

2.6.4. Yangı	10
2.6.5. Vaskülarizasyon	11
2.7. Kornea Yaralarında Uygulanan Sağaltım Yöntemleri	11
2.7.1. Medikal Sağaltım	11
2.7.2. Lensler	20
2.7.2.1. Kontakt lensler.....	20
2.7.2.2. Kollajen bariyerler	20
2.7.3. Operatif Sağaltım	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Gereç	23
3.1.1. Hayvan Materyali	23
3.2. Yöntem	23
3.2.1. Klinik Muayene	23
3.3. Kornea Kalınlığının Ölçülmesi	24
3.4. Floresein Boyama	25
3.5. Kornea Lezyonunun Oluşturulması	26
3.5.1. Anestezi	26
3.5.2. Cerrahi Teknik	26
3.6. Deneme Gruplarının Oluşturulması.....	31
3.7. Kornea Lezyonlarının Ölçülmesi	33
3.8. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	35
4.1. Deneme Öncesi Klinik Muayene Bulguları	35
4.2. Deneme Öncesi Oftalmolojik Muayene Bulguları.....	35
4.3. Tavşanlarda Deneme Öncesi Pakimetre Ölçüm Bulguları	35
4.4. Deneme Gruplarının Oluşturulması Bulguları	36
4.5. Deneme Gruplarında Pakimetre Ölçüm Bulguları	36
4.6. Floresein Boya Tutulum Ölçüm Bulguları	36
4.7. Kornea Defektlerinin Oluşturulması Sonrası Bulgular	37
4.7.1. Klinik Muayene Bulguları	37
4.7.2. Kornea Kalınlığı Ölçüm Değerleri	37
4.7.3. Floresein Boya Tutulum Bulguları	38
5. TARTIŞMA	49

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60
EK (ADÜ HADYEK Kararı)	74
ÖZGEÇMİŞ	75



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μm	: Mikrometre
ark	: Arkadaşları
CA	: Siprofloksasin ve asetilsistein
FTS	: Fizyolojik tuzlu su.
GAG	: Glikozaminoglikan
KB	: Kollajen bariyer.
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm^2	: Milimetrekare
ÖD	: Önemli değil
P	: Pseudonomas
Preop	: Preoperatif
Spp	: Species (Türler)
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
$S_{\bar{x}}$: Standart hata
\bar{X}	: Ortalama

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Gruplarda elde edilen kornea kalınlığının zamana göre değişimi.....46

Şekil 2. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişim oranları...47



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Korneanın anatomik yapısı.....	2
Resim 2. Ultrasonografik pakimetre cihazı ve kornea kalınlığının ölçüm işlemi.....	25
Resim 3. Kornea merkezinde 6 mm çaplı korneal lezyonun punch biyopsi ile oluşturulması (A). MVR 19 gauge, açılı kornea bıçağı ile epitel ve ön stromal katmanın diseke edilmesi (B).....	27
Resim 4. Alger Brush ile maddi kayıplı yara oluşturulması.....	27
Resim 5. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun görünümü.....	28
Resim 6. Pakimetre ile kornea lezyonunun kalınlığının ölçülmesi.....	29
Resim 7. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun sınırlarının belirlenmesi amacı ile floresein boyama işleminin uygulanması.....	30
Resim 8. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun sınırlarının belirlenmesi amacı ile floresein boya tutulumunun kobalt mavisi ışık altındaki görünümü.....	30
Resim 9. SA grubunda uygulanan asetilsistein ve siprofloksasin içeren göz damlaları.....	31
Resim 10. Dehidre korneal kollajen bariyerin dehidre hali (A) ve %0,9 NaCl ile ıslatılması (B).....	32
Resim 11. Dehidre korneal kollajen bariyerin serum fizyolojik ile ıslatılmasını takiben göze yerleştirilmesi.....	32
Resim 12. Bilgisayar ortamına aktarılan floresein boya tutulum alanının Image J programında ölçülmesi.....	33
Resim 13. Korneada opasite. Floresein testi negatif. KB grubu 4 numaralı tavşan, sol göz, 72. saat ölçümü.....	38
Resim 14. Korneada opasite varlığına rağmen Floresein boyama testi negatif, 72. saat ölçümü. KB grubu 7 numaralı tavşan, R: Sağ göz, L:Sol göz.....	39
Resim 15. Kornea lezyonu sonrası gelişen ve devam eden opasite. Floresein testi negatif. FTS grubu 3 numaralı tavşan, sol göz, 96. saat ölçümü. Kobalt mavisi ve sarı ışık altında opasitenin görüntüsü.....	40

Resim 16. Kornea lezyonundan kalan opasite. Floresein testi negatif. FTS grubu 5 numaralı tavşan, sol göz, 96. saat ölçümü.....	41
Resim 17. Kornea lezyonunun tamamen iyileşmiş görünümü. KB grubu 4 numaralı tavşan, 96. saat ölçümü. R: Sağ göz, L:Sol göz.....	41
Resim 18. FTS grubunda 1 numaralı deneğin floresein testi. 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyini gösteren boya tutulum alanındaki küçülmenin görünümü.....	42
Resim 19. SA grubunda 2 numaralı deneğin floresein testi 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyi.....	42
Resim 20. KB grubunda 1 numaralı deneğin floresein testi. 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyinin görünümü.....	43



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Farklı coğrafik bölgelere göre köpeklerin konjunktival florasında bulunan patojenler ve yüzdeleri.....	13
Tablo 2. Veteriner oftalmolojide yaygın olarak kullanılan antibiyotik sınıflandırması.....	15
Tablo 3. Yaygın görülen mikroorganizmalar ve ilaç seçimi.....	16
Tablo 4. Kornea kalınlıklarının ölçüm değerleri (μm).....	44
Tablo 5. Korneada oluşturulan defekt alanlarının ölçüm değerleri (mm^2).....	45
Tablo 6. Gruplarda zamana göre kornea kalınlıklarının ortalama ölçüm değerleri (μm , ortalama \pm standart hata).....	46
Tablo 7. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişimi (mm^2)	47
Tablo 8. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişim alanları (mm^2).....	48

ÖZET

KORNEA YARALARINDA DEHİDRE KORNEAL KOLLAJEN BARIYERLERİNİN (VET SHIELD OASIS) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI: DENEYSSEL TAVŞAN MODELİ

Kibar Kurt B. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Veteriner) Doktora Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2019.

Çalışmada tavşanlarda korneal yaraların iyileşmesinde korneal kollajen bariyer etkinliğinin araştırılması amaçlandı. Materyali, 20 adet 2-3 kg ağırlığında, yetişkin Yeni Zellanda Beyaz Tavşanı oluşturdu. Tavşanlar rastgele FTS (kontrol, 6 tavşan) SA (siprofloksasin ve asetilsistein, 7 tavşan) ve KB (kollajen bariyer, 7 tavşan) grubu olarak ayrıldılar.

Tavşanlarda deneme öncesi klinik ve oftalmolojik muayeneler gerçekleştirildi. Korneanın merkezi kalınlığı ultrasonografik pakimetre cihazı ile ölçüldü. Kornea kalınlıklarının ortalamaları FTS grubunda $413,36 \pm 14,94$ (ortalama \pm standart hata) μm , SA grubunda $375,14 \pm 10,58$ μm ve KB grubunda $382,21 \pm 14,06$ μm olarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmedi.

Yirmi adet tavşanın 40 gözünde biyopsi punch'ı, kornea bıçağı ve Alger brush kullanılarak kornea merkezinde 6 mm çapında süperfisiyal lezyon oluşturuldu. Operasyon sonrası merkezi kornea kalınlıkları ölçüldü. FTS grubunda $424,18 \pm 27,66$ μm ; SA grubunda $388,71 \pm 14,46$ μm ve KB grubunda $368,50 \pm 12,8$ μm olarak kaydedildi. Ölçümler değerlendirildiğinde gruplar arasında önemli bir fark gözlenmedi.

Kornea kalınlığında 72. saatte postoperatif ilk ölçüme göre tüm gruplarda artış gözlendi. Doksan altıncı saatte yapılan ölçümlerde gruplar arasında önemli bir fark gözlenmedi. SA ($p < 0,01$) ve KB ($p < 0,001$) gruplarında grup içi farklı zamanlarda yapılan ölçümler arasındaki fark önemli bulundu.

Defekt oluşturulduktan hemen sonra defekt alanları FTS grubunda $32,129 \pm 1,58$ mm^2 ; SA grubunda $31,41 \pm 1,33$ mm^2 ve KB grubunda $29,01 \pm 0,92$ mm^2 olarak ölçüldü. Yetmişikinci saat değerleri FTS grubunda $16,87 \pm 2,25$ mm^2 ; SA grubunda $6,57 \pm 1,63$ mm^2 ve KB grubunda $1,87 \pm 0,66$ mm^2 olarak belirlendi. Doksanaltıncı saatte ise FTS grubunda $2,17 \pm 0,46$ mm^2 ; SA grubunda $1,97 \pm 0,48$ mm^2 ve KB grubunda $0,42 \pm 0,18$ mm^2 olarak belirlendi. KB grubundaki

iyileşme düzeyinin diğer gruplara kıyasla daha iyi olduğu istatistiksel olarak belirlendi ($p<0,001$).

Sonuç olarak, kollajen bariyerlerin yapısı gereği epitel göçüne engel olmaması, korneayı nemli tutması, iyileşmeye destek olması ve KB grubundaki yara iyileşmesinin diğer gruplara göre daha iyi olması nedeniyle kornea yaralarının sağaltımında önemli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kollajen bariyer, kollajen lens, kornea, tavşan, Vet Shield.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF DEHYDRATED CORNEAL COLLAGEN BARRIERS (VET SHIELD OASIS) ON CORNEAL WOUNDS: EXPERIMENTAL RABBIT MODEL

**Kibar Kurt B. Aydin Adnan Menderes University, Institute of Health Science,
Department of Surgery (Veterinary), PhD Thesis, Aydin, 2019.**

The aim of this study was to investigate the effectiveness of corneal collagen barrier in the healing of corneal wounds in rabbits. The material consisted of 20 adult New Zealand White Rabbits weighing 2-3 kg. The rabbits were randomly assigned as FTS (control, 6 rabbits) SA (ciprofloxacin and acetylcysteine, 7 rabbits) and KB (collagen barrier, 7 rabbits) groups.

Pre-trial clinical and ophthalmologic examinations were performed in rabbits. Central thickness of the cornea was measured by ultrasonographic pachymeter. The mean corneal thickness was FTS: $413,36 \pm 14,94$ (mean \pm standard error) μm , SA: $375,14 \pm 10,58$ μm and KB: $382,21 \pm 14,06$ μm . There was no statistically significant difference between the groups.

In 40 eyes of 20 rabbits, a 6 mm diameter superficial lesion was created in the center of the cornea using punch biopsy, corneal knife and Alger brush. Central corneal thickness was measured postoperatively (FTS: $424,18 \pm 27,66$ μm , SA: $388,71 \pm 14,46$ μm and KB: $368,50 \pm 12,8$). When the measurements were evaluated, no significant difference was observed between the groups.

Corneal thickness increased in all groups compared to the first postoperative measurement at 72nd hours. No significant difference was observed between the groups at the 96 hour. The difference between SA ($p < 0,01$) and KB ($p < 0,001$) groups at different times was found to be significant.

Immediately after the defect was created, the defect areas were $32,129 \pm 1,58$ mm^2 in the FTS group; $31,41 \pm 1,33$ mm^2 in the SA group and $29,01 \pm 0,92$ mm^2 in the KB group. 72. hour values, it was measured as in the FTS group; $16,87 \pm 2,25$; $6,57 \pm 1,63$ mm^2 in the SA group; $1,87 \pm 0,66$ mm^2 in the KB group. It was determined as $2,17 \pm 0,46$ mm^2 in the FTS group,

1,97±0,48 mm² in the SA group and 0,42±0,18 mm² in the KB group at 96 hours. The improvement level in the KB group was found to be better than the other groups (p<0,001).

In conclusion, it is considered that collagen barriers are important in the treatment of corneal wounds because of their structure does not interfere with epithelial migration, keep the cornea moist, support healing and better wound healing in the KB group compared to other groups.

Keywords: Collagen barrier, collagen lens, cornea, rabbit, Vet Shield.



1. GİRİŞ

Korneanın dışardan gelecek olan tehditlere karşı sahip olduğu optik yüzey bütünlüğü görme eyleminin gerçekleşebilmesi için önemlidir. Kornea epitelinin yapısı, konjunktiva ve gözyaşı film tabakasının hücresel ve kimyasal bileşenleri kornea yüzeyini patojen ajanlar ve mikroorganizmalara karşı korumaktadır (Gelatt ve ark, 2013).

Korneada meydana gelen lezyonlar, primer veya bazı göz ya da sistemik hastalıkların seyri sırasında sekonder olarak ortaya çıkabilmektedir. Sekonder kornea hastalıkları brakiosefalik ırklarda ve keratokonjunktivitis sikka görülen hastalarda daha çok gözlenmektedir. Anormal gözyaşı akıntısı, blefarospazm, fotofobi, kaşınma, opasite artışı ve görüş kaybı gibi belirtiler ile korneal hastalıkları tanımak kolaydır. Ancak, çok hızlı ilerlemesi, görüşün kısmen ya da tamamen engellenmesi göz önünde bulundurulduğunda erken dönemde müdahale gerekmektedir (Wilkie ve Whittaker, 1997; Slatter, 1990).

Dehidre korneal kollajen bariyerler (Vet Shield, OASIS® 72) 20 yılı aşan bir süredir bilinmekte, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Cerrahi operasyonlar, travmatik ve nontravmatik korneal yaralardan sonra oküler yüzey koruyucu olarak kullanım alanı bulmuşlardır. Dehidre halde kutu içerisinde korunur, şeffaftır ve ıslatıldıktan sonra kornea yüzeyine yerleştirilirler. Kornea yüzeyine temas ettiği andan itibaren emilme süreci başlar ticari şekillerine göre emilim 12, 24 ve 72 saatlik süreç içerisinde tamamlanır. Kullanım kolaylığı ve alınan iyi sonuçlar klinik pratikte kullanımının faydalı olacağı yönünde fikir vermiştir.

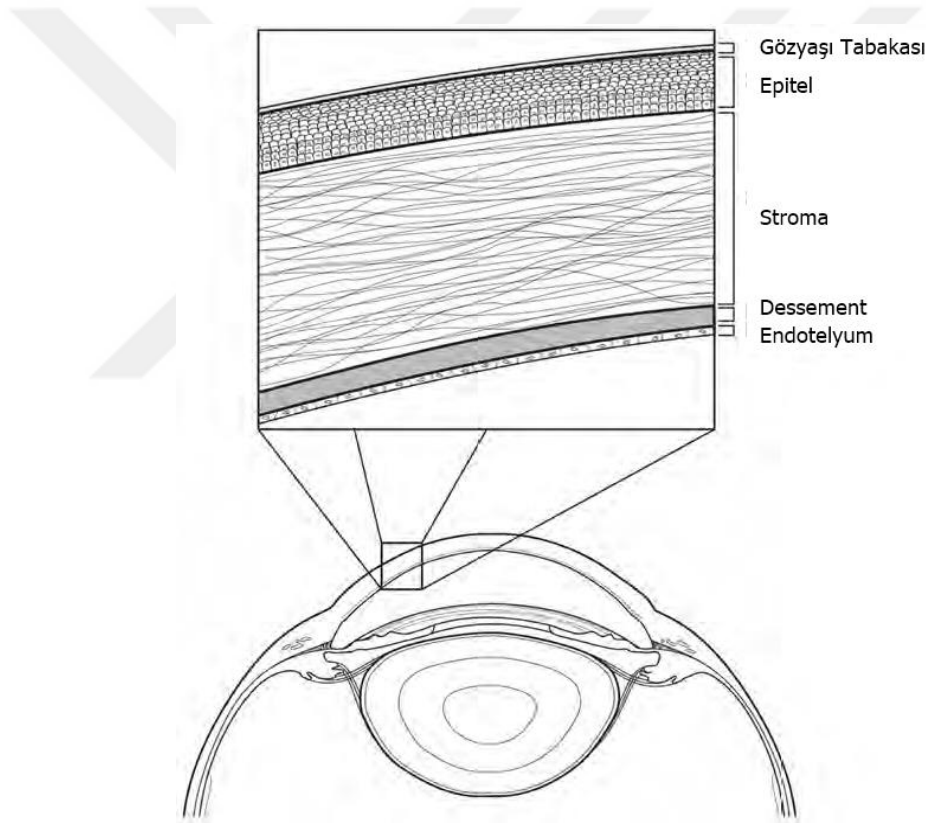
Deneyisel çalışma, neden-sonuç ilişkisinin net olarak gösterilebildiği, incelenen faktör dışındaki tüm değişkenlerin sabit tutulabilen, böylece faktörün sonuca etkilerinin gözlenmesine imkân sağlayan en güvenilir yoldur.

Kornea hasarında medikal sağaltımın hasta sahipleri ve hastalar için uzun süreli ve yorucu olduğu açıktır. Operatif sağaltımda greft uygulamaları; deneyim, beceri ve ekipman gerektirir. Amniyon greft gibi özel yöntemlerde ise materyal temini zordur. Tüm bu nedenler göz önünde bulundurularak insanlarda uzun süredir kullanım alanı bulan korneal kollajen bariyerlerin sunulan çalışma ile Veteriner Hekimlikte de uygulamasının daha pratik bir sağaltım seçeneği olacağı öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Korneanın Anatomisi

Kornea saydam ve avasküler yapısı sayesinde göze gelen ışınları geçirir. Lensten geçerek kırılan ışınlar retina ulaşarak elektriksel ve kimyasal enerjiye dönüşür. Elde edilen sinyaller optik sinir aracılığı ile beyine iletilerek analiz edilip görüntü olarak algılanır. İntraoküler organları korur, intraoküler basıncı destekler, dış bükey olduğu için ışık refraksiyonunu sağlar (Jirsova, 2017).



Resim 1. Korneanın anatomik yapısı (Gelatt ve ark, 2013).

Kornea 5 tabakadan oluşur. En dıştan başlayarak içe doğru epitel tabakası, lamina limitans anterior, stroma tabakası, dessemet membranı, endotel tabakası olarak sıralanır. Kornea yüzeyi özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Kornea epitelindeki hücreler non-keratinize olmalarına karşın, keratositler olarak adlandırılır ve bulbar konjunktivanın devamı kabul

edilirler. Keratositler, çok katlı olup, epitelyumun kalınlığı yaklaşık 0.08 mm kadardır. Kornea epiteli 3 değişik hücre tipinden oluşur. Bunlar 2-3 sıra yüzeysel hücreler, 2-3 sıra kanat hücreleri ve 1 sıra da kolumnar bazal hücre tabakası olarak bilinir. Sadece bazal hücrelerin çoğalma aktivitesi vardır (Brunelli, 2006; Fernandes, 2004; Maggs ve ark, 2017).

Lamina limitans anterior epitelyumun, bazal hücreleri tarafından salgılanan ince ve uniform bir yapıdadır. Laminin ve heparin sülfat proteoglikanlarını da içeren bazal membranın çoğunluğu, tip 4 kollajenden oluşmuş karmaşık bir yapıdır. Bu yapı ultrastrüktürel olarak, lamina densa ve lamina rara olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Biyokimyasal bakımdan bu iki farklı yapı; laminin, heparin sülfat, proteoglikan ve tip IV kollajen miktarlarının değişik oranlarda bulunmasıyla farklılaşır. Lamina limitans anterior, epitelyum tabakalarının iyileşmesinde önemli rol oynar. Epitelyum hücreleri döküldüğünde bazal membranın oluşması bir haftadan fazla zaman alır. Fibronektin, bazal membranın kalıcı formu oluşana kadar geçici matriksi oluşturur. Tip 4 kollajen ve laminin, yüzey bütünlüğünün korunmasında; fibronektin ise akut yaralanmalarda rol oynar (Dua ve Gomes, 1994; Gelatt ve ark, 2013).

Stroma; fibrosit keratositler, kollajen fibriller ve ekstraselüler matriks tarafından oluşturulur. Neredeyse %78'i sudur. Su dışında kalan kısmının %80'ini kollajen, %15'ini glikozaminoglikan ve %5'ini keratositler oluşturur. Kornea kalınlığının %90'ını stroma oluşturur. Keratositler kollajen sentezi yapabilme yeteneğine sahiptir (Watson ve Young, 2004).

Dessement membran endotelyumun bazal membranıdır. Stromanın posteriorunda yer alır ve kollajen filamentlerden oluşur. Tip IV kollajenden zengindir ve elastik yapıdadır. Defekt oluşan durumlarda floresein boyamada dessement membran boya almaz, siyah görünür (Watson ve Young, 2004; Akın ve Samsar, 2005; Chalam ve ark, 2011).

Endotel tabaka tek kat hücreden oluşmuştur. Ön kamarayı sınırlandırır. Yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle hücrelerde mitokondriyal aktivite düzeyi yüksektir. Bu katmanda oluşan defektler komşu hücrelerin göç etmesi ile kapanır (Hodson ve Sherrard, 1988).

2.1.1. Kornea Kalınlığı

Korneanın kalınlığı türlere ve ırklara göre değişim göstermekle birlikte ortalama 0,5-0,8 mm aralığındadır. Genel olarak perifer, merkezden daha kalındır. Yaşlı hayvanlarda kornea; endotelial hücre fonksiyonlarının yetmezliğinden dolayı, 0,9 mm'ye kadar

kalınlaşabilir. Kedilerde kornea 1-2 yaşa kadar gelişmeye devam eder. Merkezi kornea kalınlığı yaşla birlikte artar 16 haftalıklarda 0,55 mm iken 67 haftalıklarda 0,57 mm' dir. Köpeklerde ise 6 haftalık yaşa kadar korneada incelmeye; sonrasında ise yaşla birlikte kalınlaşma söz konusudur ve ortalama kalınlık 0,56 mm'dir (Gelatt ve ark, 2013; Maggs ve ark, 2017). Rat korneasının kalınlığı Schulz ve ark (2003) yaptığı çalışmada 0,159 mm olarak ölçülmüştür. Albino Yeni Zelanda tavşanlarının korneal kalınlığının ultrasonografik pakimetre ile ölçüldüğü bir çalışmada ortalama kornea kalınlığı 0,407 mm olarak tespit edilmiştir (Chan ve ark, 1983).

2.1.2. Gözyaşı Tabakası

Gözyaşı film tabakası, sağlıklı bir kornea epiteli için gerekli bir yapıdır. Gözyaşı 3 katmandan oluşmaktadır. En dışta lipit tabakası bulunmaktadır. Temel amacı gözyaşının hemen buharlaşmasını önlemektir (Klyce, 1988). Lipit tabakasını Zeis, Moll ve Meibomian bezlerinin salgıları oluşturur. Aköz tabaka ortadadır ve en kalın olandır. Lâkrimal bez, Krause ve Wolfring bezlerinden salgılanır. Aköz tabaka içerisinde sodyum klorür, glukoz, değişik enzim ve proteinler, immunoglobulin, albumin ve çeşitli komplementler bulunur ve çok fonksiyonludur. En içte müsin tabaka yer alır, bu gözyaşı filminin en ince katmanıdır. Goblet hücrelerinden salınır kornea epiteli ve gözyaşı filmi tabakası arasında ilişki ve yüzey gerilimini düzenler. Bu 3 tabaka arasında keskin sınırlar yoktur. Daha çok gradyan görünümde yoğunluğa bağlı bir dizilim mevcuttur. Gözyaşı film tabakasının altında kornea kendi içinde düzenli katmanlardan oluşmaktadır (Resim 1) (Chalam ve ark, 2011).

2.2. Kornea Fizyolojisi

Korneanın duyarlılığı gözün korunmasında en önemli özelliktir. Korneaya temas edildiğinde veya irritasyon durumunda refleksle üçüncü göz kapağı kapanır ve göz kırpılır. Şiddetli ağrı söz konusu olduğunda göz kapakları açılmaz ve bazı durumlarda blefarospazm gözlenir. Korneal duyarlılık periferik ve sentral olarak kontrol edilir. Kornea nervus trigeminus tarafından innerve edilir. Stromanın yüzeyinde ağrı reseptörleri yoğun olarak bulunurken derin katmanlarında basınç reseptörleri bulunur. Bu yüzden yüzeysel korneal

ülserler, derin ülserlere göre daha fazla ağrı duyulmasına neden olur (Wilkie ve Whittaker, 1997; Barnett ve Crispin, 1998; Slatter ve Dietrich, 2002; Gelatt ve ark, 2013).

Kornea, gözün en ön kısmında yer alan, ışığı odaklamak ve gözü dış etkenlerden korumak için özelleşmiş saydam ve eğimli bir dokudur. Korneanın saydamlığı ışığın kırılması için çok önemlidir. Saydamlık stromadaki kollajen lamellerin düzenli dizilimine, korneanın damarsız yapısına ve kısmi dehidratasyona bağlıdır (Nishida ve ark, 2017).

Kornea stromasının %20-25'ini glikoprotein ve glikozaminoglikan (GAG)'lar ile kollajen fibriller oluşturur ve destek görevi yapar. Stromanın geri kalan içeriği %75-80 arasında sudur. Kollajen lifler paralel ve tek tip yapıdadırlar. GAG'lar keratan sülfattan meydana gelir. Bu GAG'lar stromada intersitisyel ve interfibriller boşluğu doldurarak kollajen fibrilleri ve proteinleri yapıştırırlar. Stromada su dağılımının kontrolü ile kollajen fibrillerin düzenli dizilmesini devam ettirmesi bu madde ile sağlanır (Wilkie ve Whittaker, 1997).

2.3. Kornea Reaksiyonları

Korneanın saydamlığı ışık kırılması için çok önemlidir. Korneada oluşan yeni damarlar görme kaybına neden olur ve bu durum neovaskülarizasyon olarak tanımlanır. Görme kaybı ödem, yangı ve skar dokusu oluşumu korneanın şeffaflığının azalmasına ve devamında görme kaybına neden olur (Nishida ve ark, 2017). Korneada bütünlük bozulmasına neden olan travmalar hasara ve saydamlığın kaybolmasına yol açar. Kısmi veya tam görüş kaybı gelişir. Korneal hasarların iyileşme sürecinde epitel kat kısmen daha hızlı bir iyileşme potansiyeline sahiptir. Stromanın rejenere olması haftalar alabilir. Epitel ve endotel katların bazal membranlarının iyileşebilmesi için epitelyum veya endotel hücrelerinin aktive olması gerekir (Martin ve ark, 2019).

2.3.1. Kornea Ödemi

Kornea ödemi, korneanın yaygın gri-mavi renk alması ile karakterizedir. Stromada meydana gelen histolojik düzeyde yapısal değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Epitel katman ve stroma aşırı miktarda su absorbe eder. Artan su miktarı kollajen fibrillerin düzeninde kritik değişikliklere neden olur bunun sonucunda korneadan geçmeye çalışan ışık büyük ölçüde kırılır. Stromadaki su giriş-çıkışını aktif ya da pasif olarak sınırlandıran bir veya daha fazla

yapısal bariyerin hasar görmesi kornea ödeminde neden olur (Maggs ve ark, 2017). Korneal ödem, mekanik (travma, operasyon, intraoküler basınç artışı), distrofik, yangısal ve toksik nedenler sonucunda ortaya çıkar (Costagliola ve ark, 2013). Epitel ülser, endotel hasarı veya stromaya ilerleyen kan damarları yapısal bariyerlerde hasar oluşturur. Kornea ülserlerinde ortaya çıkan kornea ödeminin alanı ülser alanından biraz daha büyüktür (Maggs ve ark, 2017).

2.3.2. Kornea Vaskülarizasyonu

Sağlıklı bir korneada kan damarı bulunmaz. Kan damarları, korneada meydana gelen patolojiler sonrasında ve korneanın iyileşmesi sırasında kornea stromasına girer. Yüzeysel veya derin damarlar gözlenir. Yüzeysel olanlar stromanın ilk üçte birlik kısmında yer alırlar ve parlak kırmızı renktedirler. Derin damarlar koyu renkli, kısa ve düzensiz olarak gözlenirler. Kornea lezyonlarında santral yerleşim gösterirler, bazı durumlarda da limbustan köken aldığı izlenir. Siliar dolaşım ile sürekliliklerini sağlarlar (Cogan, 1962).

İmmün sistem kaynaklı yangılar, kimyasal mediyatörler, korneanın oksijenitesindeki değişiklikler, tümöral yapılar ve fiziksel nedenler sonucunda korneada oluşan bozukluklar vaskülarizasyonu uyaran etkenlerdir (Ashton ve Cook, 1953).

Vaskülarizasyon stromal iyileşme için faydalı görülse de korneanın saydamlığını azaltan ve pigmentasyona neden olan bir reaksiyondur. Damarların taşıdığı antikor ve yangı hücreleri kornea saydamlığını olumsuz yönde etkilediği için epitel katman iyileştiğinde antienflamatuarlar (kortikosteroid veya nonsteroid) vaskülarizasyonun kontrol altına alınması için kullanılmaktadır. Komplike stroma lezyonlarında damarlaşmanın gerilemediği aksine arttığı ve granülasyon dokusunun şekillendiği durumlarla karşılaşılabılır. Tüm sağaltım yöntemlerine rağmen damarlaşma kalıcı olabilir (Akın ve Samsar, 2005; Şaroğlu, 2013).

2.3.3. Korneada Fibrozis Oluşumu

Kollajen fibrilleri stromal iyileşme sürecinde düzenli bir yerleşim-dağılım göstermezler ve ışığın geçişine değişen derecelerde engel olurlar. Gri bulut benzeri bir opasite şeklinde sağlam olan epitel katmanının altında gözlenir. Zamanla bu skar dokusu ortadan kalkabilir veya tam olarak kaybolmayabilir. Korneada gözlenen bu skatriks genç hayvanlarda

ve özellikle sığır, koyun ve kedilerde tamamen kaybolmaya daha eğilimlidir. Köpeklerde skar dokusunda melanosis ve yanında lipit birikimi gözlenebilir. Hasarın şiddetine ve derinliğine bağlı olarak skar dokusunun yoğunluğu ve kalıcılığı değişiklik gösterir. Skatriks dokusu küçükten büyüğe sırasıyla nebula (tespit edilemeyecek düzeyde ufak), makula (orta düzeyde) ve lökoma (ileri düzeyde) şeklinde isimlendirilir (Şaroğlu, 2013; Maggs ve ark, 2017).

2.3.4. Kornea Pigmentasyonu (Melanosis)

Kornea pigmentasyonunda korneada biriken pigment melanindir. Korneal yangı sürecinde normal limbal melanositlerin proliferasyonu ve göçü neticesinde kornea epitelinde ve anterior stromada melanin birikimi gözlenmektedir (Gelatt ve ark, 2013; Maggs ve ark, 2017).

Kornea pigmentasyonu; kronik korneal irritasyon, friksiyonal irritasyon (distişiyazis, entropion, nasal deri kıvrımları gibi), pannus gibi kronik immünolojik stimülasyon veya göz yaşı anomalilerinde (keratokonjunktivitis sicca) görülen spesifik olmayan bir yanıtıdır (Neville ve ark, 2016; Maggs ve ark, 2017; Dias ve Mortari, 2017).

2.3.5. Hücresel İnfiltrasyon

Yangı süresince gözyaşı tabakası aracılığıyla, limbus veya korneadan (yeni şekillenen) köken alan damarlar ve humor aközden köken alan yangı hücreleri kornea stromasına infiltre olur ve sarımtırak yeşil renkte görünür. Hücresel infiltrasyon en şiddetli atlarda görülür, köpeklerde ve daha az olarak da kedilerde gözlenir (Şaroğlu, 2013; Maggs ve ark, 2017).

2.4. Yangısal Olmayan Kornea Hastalıkları

2.4.1 Kornea Yaraları

Korneanın doku bütünlüğünün bozulmasıyla kornea yaraları oluşur. Kedilerde tırmalama, köpeklerde kaza ve ısırıklar, at ve sığır gibi büyük hayvanlarda yatırma sırasında sürtünme sonucu kornea yaraları oluşur. Yüzlek, derin ve perfore yaralar olarak görülür.

Korneanın epitel katmanının yüzeysel kaybına ilişkin olarak oluşur. Hafif düzeyde fotofobi, epifora ve lokal bir keratitisi ile komplike olabilir. Korneanın ilk dört katmanının etkilendiği yaralar derin yaralardır. Dessement katmanı sağlam kalır, atlar haricindeki hayvanlarda dessematosel oluşumu gözlenir. Yara çevresinde hücreli infiltrasyon, korneal ödem, fotofobi ve şiddetli epifora gözlenir. Korneanın tüm katmanlarının yaralanıp perfore olması sonucunda ön kamaranın dış ortamla ilişkili hale gelmesi perfore yaralar olarak adlandırılır (Lubeck ve Greene, 1990; Maggs ve ark, 2017).

Korneaya batan yabancı cisimler, tırmalama ve saçma taneleri perfore kornea yaralarına neden olur. İntraoküler basınca bağlı olarak iris stafilomu gözlenir. Kronik olgularda panoftalmi ve endoftalmitisi ile sonuçlanabilir. Derin ve perfore yaraların tanısı kolaydır ancak yüzeysel yaralarda tanı için floresein, rose bengal testlerine ihtiyaç duyulur (Wilkie ve Whittaker, 1997).

Yüzlek yaralarda göze ılık antiseptikli yaş kompres ile antiseptik ve antibiyotik uygulanır. İyileşmenin kısa sürede şekillenmesi için skatrizan ve antiinflamatuvar özelliği olan ilaçlar uygulanmalıdır. Derin yaraların sağaltımında gözün antisepsisi ardından anestezi ve dikiş uygulaması yapılır. Yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla konjunktival flap uygulaması yapılabilir (Şaroğlu, 2013).

2.5. Kornea Yara İyileşmesi

2.5.1. Epitel Katmanın İyileşmesi

Vücudun diğer bölümlerinde oluşan yaralanmalarda damar hasarı da birlikte görülür ve damar dışına çıkan kan bölgenin iyileşme sürecine dahil olur ancak; kornea avasküler yapısı gereği diğer yapılardan farklı bir mekanizmayla iyileşir. Birinci saatten itibaren iyileşmeye başlar. 48-72 saat içinde doku bütünlüğü tamamlanır. 14. günde floresein boya tutulumu söz konusu değildir. Kornea epitelinin iyileşme kapasitesi çok yüksektir. Sağlıklı bir korneada 7 günde bir bazal epitel hücreler mitoz bölünme ile yenilenir. Epitel dokudaki yıkılmadan kısa süre sonra lezyonlu bölgeye hücre göçü başlar ve 4-7 gün arasında tamamen kapanır. Hücrelerin defekt alanını kapatmasından sonra mitozis ile çok katlı epitel yüzeyinin yeniden yapılanması başlar. Bu hücre göçü sırasında limbustan gelen melanositler daha önce saydam olan yerlere taşınır (Slatter, 1990; Nishida ve ark, 2017).

Epitel katman ile birlikte yüzeysel stroma tabakasında hasar söz konusu olduğu zaman genellikle defekti epitel hücreleri kapatır ve bu iyileşme 6 haftadan önce tamamlanmaz. Alttaki stroma yara iyileşmesi için iyi bir zemin değildir. Normal stroma rejenerere olamadığı için kollajenöz skar dokusu oluşur veya hatalı oluşan yüzey hiperplazik epitel dokusu ile dolar (Slatter, 1990).

2.5.2. Stromal Katmanın İyileşmesi

Derin stroma defektlerinde epitel katman yüzeyi kaplar; ancak infiltrasyon ve rejenerasyon stromanın altında oluşur. Rejenerasyon tam olarak gerçekleştiğinde tüm kornea kalınlığı azalır. Komplike olmayan stroma yaraları avasküler iyileşmeye gider, enfekte ve destrüktif yaralar da vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi vasküler iyileşmeyle sonuçlanır (Slatter, 1990; Akın ve Samsar, 2005).

2.5.3. Endotelyum İyileşmesi

Korneanın tüm doku katlarını içine alan yaralar mekanik etkiler sonucunda ortaya çıkar. Fibrin tıkaçı ve stroma ödemi şekillenir. Yaralanmadan sonraki 30 dakika - 5 saat içinde yara bölgesine lökositler göç eder. Bu hücreler konjunktivadaki damarlardan köken alır. Gözyaşı ve aköz sıvıdan da geçiş olmaktadır (Akın ve Samsar, 2005).

Yara kronikleştikçe perilimbal kan damarlarından migrasyon da söz konusu olabilir. Yaralanmadan 1 saat sonra epitel fazı başlar. Bu dönemde epitel hücreleri mitoz bölünme ile çoğalır ve kayarak korneadaki yaranın üstünü doldurur. Epitel fazın, stroma katının iyileşmesinde etkisi önemlidir. Yaralanmadan 12 saat sonra fibroblastik faz başlar. Fibroblastların temel kaynağı stroma içerisindeki keratinositlerdir. Diğer bir fibroblast kaynağı da stroma içine gözyaşından veya perilimbal damarlardan gelerek sokulan mononükleer hücrelerdir. Bu fazda fibroblastların hacmi artar, bölünür ve aktif bir fibroblastik doku şekillenmiş olur. Bu doku sonradan, kollajen ve glikozaminoglikanlardan oluşan ara dokuya dönüşür (John ve ark, 1982; Martin ve ark, 2019).

2.6. Kornea Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

2.6.1. Beslenme ve Yaş

Yaş ilerledikçe iyileşme hızında azalma söz konusudur. Eksik beslenme ile korneal iyileşme gecikir. Özellikle A vitamini eksikliğinde kornea ülserlerinin görüldüğü bilinmektedir. A ve C vitamini iyileşme için gereklidir (Dua ve Forrester, 1987).

2.6.2. Gözyaşı Tabakası

Gözyaşının nicel özellikleri epitelin sağlıklı olması ve bütünlüğü için çok önemli bir faktördür. Göz açıkta kaldığında orta aköz tabaka buharlaşma ve nazolakrimal drenaj sebebiyle incilir ve yüzeysel lipid tabaka müsin tabakaya ulaşır. Göz kapağı hareketleriyle aköz bileşen yenilenmezse müsin tabakasının lipitle teması lokalize hidrofobik epitelyal alanlar oluşturur (İRkeç, 1994).

2.6.3. Enfeksiyon Durumu

Mikroorganizmalar yangısal yanıtı anormal düzeyde artırır. Salgılanan enzimlerle hücre ölümü, glikozaminoglikan ve kollajen yıkımında artma, yara iyileşmesinde gecikme veya engellenme gözlenir (Dua ve Forrester, 1987).

2.6.4. Yangı

Yangısal yanıt farklı travmalar karşısında değişik şekilde ortaya çıkar. Kalıcı yabancı cisim varlığında bölgede dev hücreler ve anormal skar dokusu gözlenir. Yangıyı bastırmak amaçlı kullanılan lokal steroidler önemli düzeyde iyileşmenin gecikmesine neden olur. Korneadaki laserasyondan sonra bölgeye hücum eden yangı hücrelerinin yaranın onarımı yanı sıra iyileşme üzerine olumsuz etkileri de olabilmektedir. Fazla miktardaki lökosit infiltrasyonu epitel göçünü inhibe ederek kalıcı epitel hasarına ya da ülser oluşumuna yol açabilmektedir (Philipp ve Göttinger, 1993).

2.6.5. Vaskülarizasyon

Kornea avasküler yapıdadır. Travmatik, enfeksiyöz veya yangısal etkenler korneada damarlaşmaya yol açar. Korneanın neovaskülarizasyonu ödem, skar dokusu ve yangı oluşumuna sebep olur. Opasite artışı; damar geçirgenliğinin bozulması, sıvı ve lipit birikimi sonucu oluşur (Chang ve ark, 2001; Azar, 2006).

2.7. Kornea Yaralarında Uygulanan Sağıaltım Yöntemleri

Kornea lezyonlarının sağıaltımında ilk adım, alttaki nedeni ortadan kaldırmak veya sınırlamaktır. Sağıaltımda amaç ağrıyı ortadan kaldırmak, perforasyonun önüne geçmek, enfeksiyonu engellemek, epitelizasyonu hızlandırmak ve en az düzeyde de olsa kalıcı hasar bırakmamaktır. Normal epitelizasyon işlemindeki eksiklik, kronik defekt üzerinde göz kapaklarının mekanik hareketinden kaynaklanan sürtünme nedeniyle olabilmektedir. Bu etkinin azaltılması için, koruyucu madde içermeyen yapay gözyaşları ile topikal lubrikasyon, punktal oklüzyon, terapötik kontakt lens kullanılmaktadır. Cerrahi seçenekler arasında geçici veya kalıcı tarsorafi sayılabilir (Wilkie ve Whittaker, 1997; Gelatt ve ark, 2011).

2.7.1. Medikal Sağıaltım

Gözün normal florasında patojenler bulunmaktadır. Floranın içerdiği patojenler türlere, bireye, coğırafik bölgeye ve mevsime göre farklılık gösterebilmektedir. Bazı coğırafik bölgelerde belirlenmiş olan patojenler tabloda özetlenmiştir (Tablo 1) (Maggs ve ark, 2017).

Tablo 1. Farklı coğrafik bölgelere göre köpeklerin konjunktival florasında bulunan patojenler ve yüzdeleri (Maggs ve ark, 2017).

Bölge ve Flora	Pozitif kültürlerde patojen yüzdesi
Batı Amerika	
Diphtheroids	75
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	46
<i>Staphylococcus aureus</i>	24
<i>Bacillus</i> spp.	12
Gram-negatif organizmalar (<i>Acinetobacter</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Moraxella</i> , and <i>Pseudomonas</i> spp.)	7
<i>Streptococcus</i> spp. (a-hemolytic)	4
<i>Streptococcus</i> spp. (b-hemolytic)	2
Ortabatı Amerika	
<i>S. epidermidis</i>	55
<i>S. aureus</i>	45
<i>Streptococcus</i> spp. (a-hemolytic).	34
Diphtheroids	30
<i>Neisseria</i> spp.	26
<i>Pseudomonas</i> spp.	14
<i>Streptococcus</i> spp. (b-hemolytic)	7.3

Tablo 1. Farklı coğrafik bölgelere göre köpeklerin konjunktival florasında bulunan patojenler ve yüzdeleri (Maggs ve ark, 2017)(devam).

Bölge ve Flora	Pozitif kültürlerde patojen yüzdesi
Doğu Avustralya	
<i>S. aureus</i>	39
<i>Bacillus</i> spp.	29
<i>Corynebacterium</i> spp.	19
<i>S. epidermidis</i>	16
Yeasts	5
<i>Streptococcus</i> spp. (a-hemolytic)	3
<i>Streptococcus</i> spp. (nonhemolytic)	3
<i>Micrococcus</i> spp.	3
<i>Neisseria</i> spp.	2
<i>Streptococcus</i> spp. (b-hemolytic)	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	1
<i>Nocardia</i> spp.	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Clostridium</i> spp.	1
<i>Enterobacter</i> spp.	1
<i>Flavobacterium</i> spp.	1
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1

Son zamanlarda veteriner oftalmolojide farklı antibiyotikler kullanılmaktadır. Antibiyotikler sağaltım amaçlı kullanılabilirdiği gibi koruyucu amaçlı da yaygın olarak kullanılmaktadır. Veteriner oftalmolojide yaygın olarak kullanılan bakterisit ve bakteriyostatikler tablo 2' de listelenmiştir (Gelatt ve ark, 2013).

Bakteriyel keratit, korneal ülser, konjunktivitis gibi olgularda profilaktik amaçlı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı avantajlıdır. Köpeklerde normal konjunktivadan en çok izole edilen bakteriler *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Bacillus* ve *Pseudomonas* ile *E.coli*' dir (McDonald ve Watson, 1978; Gemensky ve ark, 2005; Haghkhah ve ark, 2005; Prado ve ark, 2005; Kudirkiene ve ark, 2006;). Normal floradaki potansiyel patojenik bakteriler immunsupresyon veya travma sonucunda enfeksiyona yol açar. Yapılan çalışmalarda sağlıklı ve enfekte gözlerden izole edilen gram pozitif kok ve basillerin antibiyogram testinde kloramfenikol ve florokinolon grubu antibiyotiklere duyarlılık tespit edilmiştir (Kowalski ve ark, 2003; Kaspar ve ark, 2005; Prado ve ark, 2006). Veteriner oftalmolojide sık karşılaşılan patojenler ve uygun ilaç seçimleri tablo 3' te gösterilmiştir. İnsanlarda normal bakteriyel floradaki potansiyel patojenlere karşı siprofloksasin iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (Snyder-Perlmutter ve ark, 2000; Ermis ve ark, 2004; Coskun ve ark, 2011). Veteriner hekimlikte de oküler bakteriyel enfeksiyonlarda geniş spektrumlu antibiyotik olarak siprofloksasin önerilmektedir (Malmasi ve ark, 2015).

Tablo 2. Veteriner oftalmolojide yaygın olarak kullanılan antibiyotik sınıflandırması (Gelatt ve ark, 2013).

Bakteriyostatikler	Bakterisitler
➤ Kloramfenikol	➤ Aminoglikozidler
➤ Makrolitler	➤ Basitrasin
➤ Sülfonamidler	➤ Sefalosporinler
➤ Tetrasiklinler	➤ Florkinolon
➤ Trimetoprim	➤ Gramisidin
	➤ Penisilin
	➤ Polimiksin B
	➤ Vankomisin

Tablo 3. Yaygın görülen mikroorganizmalar ve ilaç seçimi (Maggs ve ark, 2017).

Mikroorganizma	İlaç seçimi
Gram pozitif koklar	
<i>Staphylococcus</i> spp.	Neomisin Basitrasin Amoxicillin Sefalosporinler Eritromisin Florkinolon
<i>Staphylococcus aureus</i>	Gentamisin Oksasilin Metisilin Sefalosporinler Florkinolon
<i>Staphyococcus epidermidis</i>	Neomisin Gentamisin Eritromisin Florkinolon
<i>Streptococcus</i> spp.	Penisilin Kloramfenikol Amoksisilin Sefalosporinler
Gram negatif koklar	
<i>Neisseria</i> spp.	Penisilin Tetrasiklinler Sülfonamidler (\pm trimetoprim)
Gram pozitif rodlar	
<i>Corynebacterium</i> spp.	Penisilin Tetrasiklinler Sülfonamidler (\pm trimetoprim)

Tablo 3. Yaygın görülen mikroorganizmalar ve ilaç seçimi (Maggs ve ark, 2017)(devam).

Mikroorganizma	İlaç seçimi
Gram negatif rodlar	
<i>Pseudomonas aeruginosa.</i>	Polmiksin B Gentamisin Tobramycin Florkinolonlar Amikacin
<i>Escherichia coli</i>	Kloramfenikol Tetrasiklinler Gentamisin Florkinolonlar
<i>Enterobacter spp.</i>	Amoksisilin (± streptomycin)
<i>Proteus spp.</i>	Gentamisin Florkinolonlar Tobramisin Amikacin Kloramfenikol
<i>Hemophilus spp.</i>	Amoksisilin Tetrasiklinler
<i>Moraxella spp.</i>	Penisilin Tetrasiklinler

Tablo 3. Yaygın görülen mikroorganizmalar ve ilaç seçimi (Maggs ve ark, 2017)(devam).

Mikroorganizma	İlaç seçimi
Mantar ve Mayalar	
<i>Aspergillus</i> spp.	Amfoterisin B Ketokonazol İtrakonazol Flusitosine Nistatin
<i>Candida</i> spp.	Nistatin Amfoterisin B Flusitosin Ketokonazol İtrakonazol
<i>Cryptococcus</i> spp.	Ketokonazol İtrakonazol Flusitosin Ketokonazol
Actinomycet	
<i>Actinomyces</i> spp.	Penisilin Tetrasiklinler
<i>Nocardia</i> spp.	Kloramfenikol
Chlamydia	
<i>Chlamydia</i> ve <i>Chlamydophila</i> spp.	Azihromisin Doksisiklin Tetrasiklinler Kloramfenikol
Mycoplasma	
<i>Mycoplasma</i> spp.	Tetrasiklinler Eritromisin Kloramfenikol

Florkinolon türevi antibiyotikler insan oftalmolojisinde *P. aeruginosa* ve bazı gram pozitif bakterilere karşı çok güçlüdür. Siprofloksasin 2. kuşak florkinolondur. *Streptococcus* spp ve *Pseudomonas* spp. florkinolon grubu antibiyotiklere karşı direnç geliştirmeye başlamıştır (Chaudhry ve ark, 1999; Miller ve Alfonso, 2004). Yapılan bir çalışmada köpeklerde bakteriyel keratitislere izole edilen *Staphylococcus* spp. ve *Streptococcus* spp. suşlarının %100' ünün, *Pseudomonas* suşlarının %93' ünün siprofloksasin duyarlı olduğu bildirilmiştir (Tolar ve ark, 2006).

Düşük dozlarda antibiyotik kullanımının epitelizasyona etkisi olmazken yüksek konsantrasyonlarının olumsuz etkisinin olduğu bildirilmektedir (Martin ve ark, 2019). siprofloksasin, ofloksasin ve norfloksasin sitotoksik ve stromal keratositler üzerinde antiproliferatif etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (Seitz ve ark, 1996; Leonardi ve ark, 2006). Köpeklerde sefazolinin 5-25mg/ml dozunda korneada yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir (Hendrix ve ark, 2001)

Kornea yaraları ve ulkus kornea gibi hastalıkların sağaltımında mukolitikler kullanılmaktadır. Korneada kollajen konsantrasyonu oldukça yüksektir. Korneal yaralanmalarda yıkımlanmanın ilerlemesini engeller. Yaralanma durumunda kollajenaz seviyesinde, epitelyumdan, keratositlerden, makrofaj ve lökositlerden kaynaklanan bir artış söz konusudur. Asetilsistein kollajenaz aktivitesini bloke ederek yangıyı kontrol altına alır (Absolon ve Brown 1968; Kanao ve ark, 1993). Antikollajenaz etkili Asetilsisteinin korneal defektlerin ve derin ulkus korneaların sağaltımında kollajen fibrillerin oluşumunu aktive ederek iyileşme sağladığı düşünülmektedir. İrritasyon etkisi nedeniyle yüksek konsantrasyonda kullanımı önerilmemektedir (Akın ve Samsar, 2005).

Non-steroid antiinflamatuvar (NSAID) göz damlaları intraoküler operasyonlar sonrası tercih edilir. Siklooksijenazı baskılayarak yangıyı azaltır. NSAID içeren göz damlaları ağrı ve yangı için tercih edilseler de olumsuz yan etkileri bilinmektedir. Epitel hasarına, korneal ülser, perforasyona ve kornea yaralarında iyileşmenin gecikmesine neden olmaktadır. NSAID korneada epitel hücre göçüne engel olarak yara iyileşmesini geciktirmektedir (Iwamoto ve ark, 2017).

2.7.2. Lensler

2.7.2.1. Kontakt lensler

İlk kontakt lens 19. yüzyılda camdan yapılmıştır. Bu lensler ağır olması ve oksijen geçirgenliğini engellemesi nedeniyle rahatsız edici olmakla birlikte yine de keratokonus anomalilerinde devrim niteliğinde bir icat olmuştur (Kazdan, 1931; Paxton, 1931). İlk olarak, sert PMMA (polimetil-metakrilat) skleral kontakt lensleri ve daha sonra hidrojel bandajlı kontakt lensler çeşitli klinik olgularda kullanılmıştır (Robin ve ark 1990). Kollajen 1970'lerde yanık ve deri ülserasyonlarının sağaltımında yara iyileştirici bir ajan olarak tanıtılmıştır (Stoop 1970; Gassett ve Kaufman 1970; Chvapil ve ark 1973); kollajenin biyoyumluluk ve biyobozunurluğuna ek olarak kültürdeki kornea epitel hücrelerini destekleme kabiliyeti oküler yüzey bandajı olarak kollajen kornea bariyerlerinin gelişmesine yol açmıştır (Geggel ve ark 1985).

1960'larda yumuşak hidrojel kontakt lensler üretilmiştir. Hidrojel lensler korneal yüzeyi korurken oküler ağrıyı da azaltmaktaydı (Rubinstein, 1995). İçeriğinde bulunan çapraz bağlı polimer matriksler ve %80'in üzerinde aköz bileşen ile oksijen geçirgenliği özelliği vardır (Rubinstein, 2003). Silikon polimer içeren lensler 1999 yılında üretildi. Hidrojel lenslere kıyasla silikon hidrojel lenslerin oksijen geçirgenliği daha fazlaydı; bunun yanı sıra su içeriği daha az idi. Silikon hidrojeller klasik olanlara göreceli olarak daha rijit bir yapıdadır. Hidrofilik kontakt lensler 1977'de veteriner oftalmolojide köpeklerde korneal ülserlerde kullanılmıştır (Schmidt ve ark, 1977). Son çalışmalarda kontakt bandaj lenslerin köpeklerde korneal ülserlerin iyileşme süresini kısalttığı belirtilmiştir. Entropion, ektropion, ektopik silia veya distişiyazis gibi oküler yüzeyi tehdit eden durumlarda operasyon planlanana kadar kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lenslerin köpeklerde hafif düzeyde irritasyona neden olabileceği ancak keratitise yol açmayacağı bildirilmektedir (Braus ve ark, 2018).

2.7.2.2. Kollajen bariyerler

Kollajen 1970' lerde deri yanıklarında ve ülserlerde yara iyileşmesinde terapötik ajan olarak uygulanmıştır (Stoop, 1970; Chvapil ve ark, 1973). Korneal kollajen bariyerler 1980 yılında radyal ve lazer keratotomi operasyonları sonrasında korneal bandaj amacıyla kullanılmak için geliştirilmiştir (Marmer, 1988). Rijit polimetilmetakrilat skleral kontakt

lensler (Robin ve ark, 1990) ve hidrojel bandaj kontakt lensler çeşitli klinik uygulamalarda kullanılmıştır (Gassett ve Kaufman, 1970).

Göz kapağının açılıp kapanması ile epitel hücrelerinin göçü mekanik olarak engellenmektedir. Kollajen bariyerler laserasyon alanına komşu epitel hücrelerin göçünü hızlandırarak iyileşme süresini kısaltır. Kollajen bariyer ise kornea yüzeyinde bariyer görevi görerek bu olumsuzluğu ortadan kaldırır. Stromal ödemi hafifletir ve lökosit infiltrasyonunu azaltır (Aquavella ve ark, 1987; Mondino, 1991). İyileşmeyen kornea epitel defektlerinde 72 saatlik formları kullanılığında 48 saat içinde tamamen iyileşme görülmüştür (Arıcı ve ark, 1998). Ayrıca şeffaf olması sayesinde görüşte azalma olsa da tamamen görüş engellenmez (Aquavella ve ark, 1987).

Kollajenin, biyouyumluluk-biyobozunurluk özelliği ile kornea epitel hücre kültüründe iyileşmeyi teşvik ettiği ortaya konmuştur ve bu sonuçtan yola çıkılarak oküler yüzey bandajı olarak kullanılmak üzere korneal kollajen bariyerler üretilmiştir. Kollajen bariyerler yaklaşık 10 yıldır ticari olarak erişilebilen materyallerdir. Cerrahi operasyonlar, travmatik ve nontravmatik korneal yaralardan sonra oküler yüzey koruyucu olarak kollajen bariyerler kullanılmaktadır. Araştırmacılar kollajen bariyerlerin klinik pratikte kullanılmasını önermektedirler (Stenzel ve ark, 1974; Sheets ve Wasserman, 1986; Willoughby ve ark, 2002).

2.7.3. Operatif Sağaltım

İndolent ülser, korneal neoplazma, sekester, yabancı cisim, korneal apse, kist, bakteriyel veya fungal keratitis ve korneal dejenerasyon durumlarında süperfisiyal keratektomi uygulaması yapılır (Bentley ve ark, 2001; Simonazzi ve ark, 2009; Sansom ve Blunden, 2010; Takiyama ve ark, 2010). Lezyonun derinliği biyomikroskop, ultrasonografi, konfokal mikroskopi veya tomografi ile belirlendikten sonra cerrahi tekniğe uygun olarak yapılır. Eğer korneada oluşturulan cerrahi yara kornea kalınlığının yarısından fazla ise konjunktival flep veya amniyotik membran grefti kullanılmalıdır (Wilkie ve Whittaker, 1997)

Korneanın enfekte, kronik veya ilerleyici ülserlerinde konjunktival flep veya greft uygulamaları yapılmaktadır. Lezyonlu alan dış ortama karşı korunurken aynı zamanda kan dolaşımı sayesinde immun bileşenlerin alana gelmesi sağlanır. Konjunktival greft türleri; total (360 derece) konjunktival greft, köprülü veya iki pediküllü konjunktival greft, şapka şeklinde (180 derece) konjunktival greft, pediküllü konjunktival greft ve ada şeklinde konjunktival ada

greft olup en çok tercih edilenler; köprülü, şapka şeklinde ve tek pediküllü konjunktiva greftleridir. Konjunktival greftler genellikle bitişiğindeki bulbar konjunktivadan oluşturulur; buna ek olarak, tarsokonjunktival greftler de kullanılabilir (Scagliotti, 1988; Martin ve ark, 2019).

Amniyotik membranlar kist ekstripasyonu sonrasında rekonstrüksiyon ve süperfisial keratektomi amaçlı köpeklerde kullanılmaktadır (Barros ve ark, 2005; Choi ve ark, 2010). Amniyon zarının antifibrotik, antianjiogenik, antiproteaz ve antienflamatuar etkileri vardır (Lassaline ve ark, 2005). Amniyon zarı allantoisten künt diseksiyonla ayrılır gliserol, penisilin, streptomisin, neomisin ve amfoterisin B içeren ortamda gerektiği kadar saklanır. Korneaya dikiş veya fibrin yapıştırıcı ile sabitlenir (Lassaline ve ark, 2005; Pirouzian ve ark, 2011)

Domuz ince bağırsağından elde edilen yamalar kornea ülserlerinde kullanılmaktadır. Korneaya iskelet görevi görür ve konjunktival greftlerle birlikte kullanılabilirler (Wilkie ve Whittaker, 1997)

Bu çalışmada, gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte uzun süredir kullanılan ancak ülkemizde henüz yeteri kadar bilinmeyen kollajen bariyerin kornea yara ve ülserlerinde kullanım potansiyelinin deneysel tavşan modelinde araştırılması amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçların klinik uygulamalarının hasta ve hasta sahipleri açısından yararlı olacağı ümit edilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

Materyali, 20 adet 2-3 kg ağırlığında, her iki cinsiyetten, yetişkin Yeni Zellanda Beyaz Tavşanı oluşturdu. Hayvanların bulunduğu ortamın oda ısısı 23 ± 5 °C; bağıl nemi % 60 ± 10 ve 12 saat aydınlatma (07.30 - 19.30) olacak şekilde barınma koşulları ayarlandı. Deneme boyunca tavşanların *ad libitum* olarak yem ve su ihtiyaçları karşılandı. Deneme öncesinde tüm tavşanlar 3 hafta gözlem altında tutuldu. Bu sürede fiziksel muayeneleri yapıldı ve sağlıklı olduğu bilinen tavşanlarda oftalmolojik muayene gerçekleştirildi. Herhangi bir sağlık problemi olmayan hayvanlar denemeye alındı.

Tavşanlar rastgele FTS (kontrol, 6 tavşan 12 göz) SA (Siprofloksasin ve asetilsistein, 7 tavşan 14 göz) ve KB (kollajen bariyer, 7 tavşan 14 göz) grubu olarak ayrıldılar.

Çalışma, ADÜ - HADYEK' in 64583101/028 sayılı onayı ile Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Küçük Hayvan Kliniklerinde yürütüldü.

3.2. Yöntem

3.2.1. Klinik Muayene

Fizik muayenede beden ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı belirlendi. Mukozalar, deri, lenf yumrularının muayeneleri gerçekleştirildi. Oftalmoskopik muayenede göz bütün eklenti organları ile genel olarak değerlendirildi. Direkt oftalmoskopi ve Slit Lamp Biyomikroskopisi yapıldı. Kornea ile ilişkili olgularda lezyon varlığını belirlemek amacı ile Florescein Boyama; gözyaşı sekresyonunu ortaya koymak amacı ile Schirmer Göz Yaşı Testi uygulandı.

Refleks muayeneleri; pupillar ışık refleksi (PLR), palpebral refleksi, menace (tehdit) refleksi, dazzle (ışığa karşı göz kısma) refleksi, palpebral refleksi değerlendirildi. Refleks muayeneleri; refleks var/ refleks zayıf/ refleks yok şeklinde skorlandı.

Oftalmoskopik muayene; bu amaçla oftalmoskop göze 25-30 cm uzaktan tutularak ışık kaynağı göze odaklandı. Oftalmoskopun diyoptri kadranı "+" değerlere alındı, doğrudan görülebilen palpebra, kirpikler, limbus palpebralis, konjunktiva, sklera, recessuslar, ön kamara, iris, pupilla ve lens muayene edildi. Korneada olası yüzeysel epitel yıkımlanmalar yandan aydınlatma ile araştırıldı.

Pupillar ışık yanıtı refleksi; ışık kaynağı göze yönlendirildi, pupilla'nın diğer göze göre daha fazla konstrikte olması pozitif olarak değerlendirildi.

Palpebral refleksi; gözün medial veya lateral kantusuna hafifçe dokunuldu, bu arada hayvanların göz kapaklarını kırpması pozitif olarak kabul edildi.

Tehdit (menace) refleksi; parmak hayvanların gözüne doğru ani olarak yönlendirildi, bu aşamada kirpik ve perioküler kıllar ile temas etmemeye özen gösterildi. Hayvanın gözünü kırpması veya başını uyarının uzağına doğru hareket ettirmesi pozitif olarak değerlendirildi.

Işığa karşı göz kısma (dazzle) refleksi; göze kuvvetli bir ışık kaynağı yönlendirildi, göz kapakları arasında daralma meydana gelmesi pozitif olarak kabul edildi.

Schirmer I gözyaşı testi; standart Schirmer test kâğıtları göze herhangi bir topikal anestezi uygulanmaksızın kullanıldı. Ayrı ayrı paketlenmiş 41 numara Wathmann filtre kağıdından, 5 mm eninde, 5 mm aralıklı ve 50 mm uzunluğunda, her 5 mm'si çentikle derecelendirilmiş steril test şeritleri alt göz kapağının içinde bulunan lakrimal göl kurutulduktan sonra lateral kantusa yerleştirildi, 1 dakika sonra elde edilen değerler okundu ve kaydedildi.

3.3. Kornea Kalınlığının Ölçülmesi

Tüm tavşanların her iki kornea kalınlığının ölçümünde ultrasonografik pakimetre cihazı kullanıldı (Resim 2). Ölçüm için prob korneaya dik olarak temas ettirildi. Ölçüm sonucu, cihaz tarafından 5 ölçümün ortalaması alınarak elde edildi.

Kornea kalınlığı, lezyon oluşturulmadan önce, lezyon oluşturulduktan sonra 0, 72 ve 96. saatler olmak üzere toplam 4 kez ölçüldü. Ölçümlerin tamamı kaydedildi ve bilgisayar ortamına aktarıldı.



Resim 2. Ultrasonografik pakimetre cihazı ve kornea kalınlığının ölçüm işlemi.

3.4. Floresein Boyama

Korneada lezyon varlığının belirlenmesi amacıyla floresein sodyum (Fluorescite %10 100 mg/ml 5 ml ampul, Alcon, ABD) ile boyama yapıldı. Göze floresein damlatıldıktan sonra fizyolojik tuzlu su (%0,9 NaCl 500 ml solüsyon, Biofleks pvc torba) ile yıkandı. Slit-lamp aracılığı ile kobalt mavisi ışık altında muayene yapıldı. Herhangi bir lezyon tespit edilmeyen tavşanlar çalışmaya dâhil edildi.

Lezyonlu bölgenin belirlenmesi amacıyla kornea hasarı oluşturulduktan sonra 0, 72 ve 96. saatlerde floresein sodyum ile boyama yapılarak kobalt mavisi ışık altında fotoğraf çekildi. Ölçümlerin yapılabilmesi için her çekimde cetvel kullanıldı. Alınan görüntüler değerlendirilmek üzere bilgisayar ortamına aktarıldı.

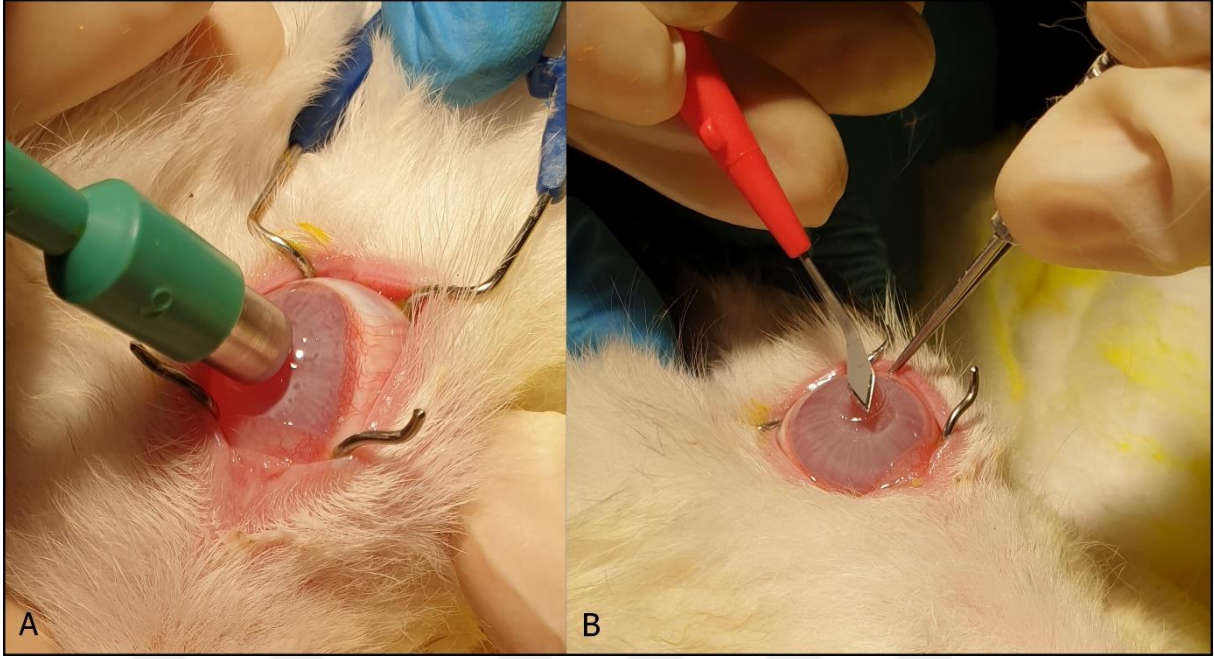
3.5. Kornea Lezyonlarının Oluşturulması

3.5.1. Anestezi

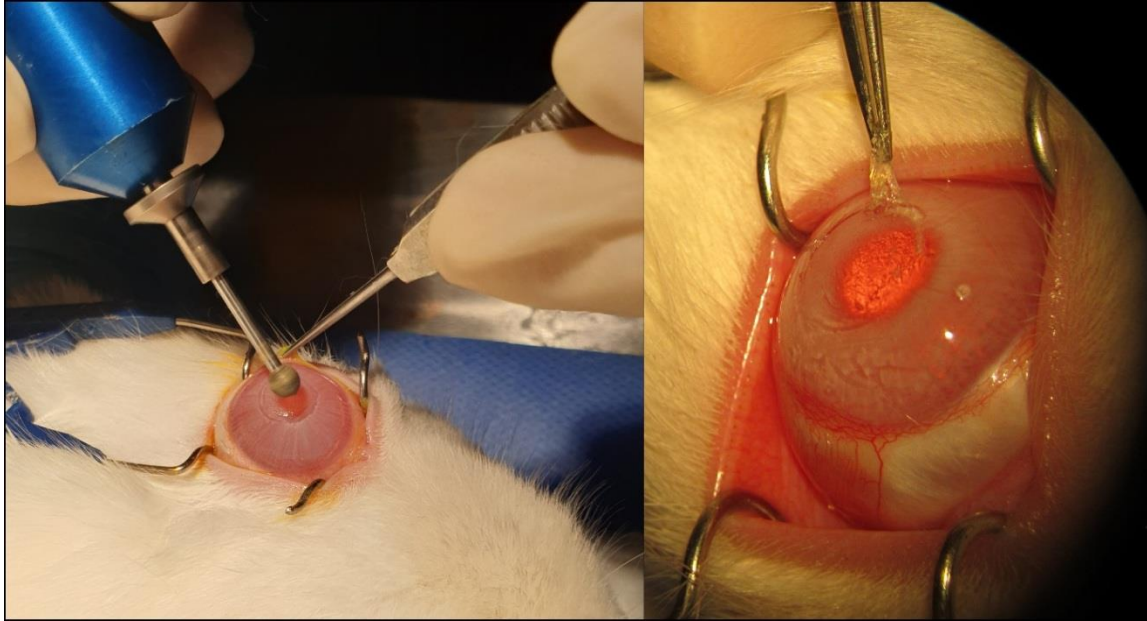
Tavşanların anestezisi xylazine hydrochloride (5 mg/kg Xylazinbio %2 50 ml, Bioveta, Çek Cumhuriyeti); ketamine hydrochloride (35 mg/kg Alfamine %10 10 ml, Alfasan, Hollanda) kas içi uygulanarak yapıldı. Göze lokal anestezi olarak oxybuprocaine hydrochloride (Oxybuprocaine, 4.5 mg/ml, 10 ml, Benoxinate, Liba) damlatıldı. Lokal anestezi damlatılan denek operasyon masasına lateral pozisyonda yatırıldı.

3.5.2. Cerrahi Teknik

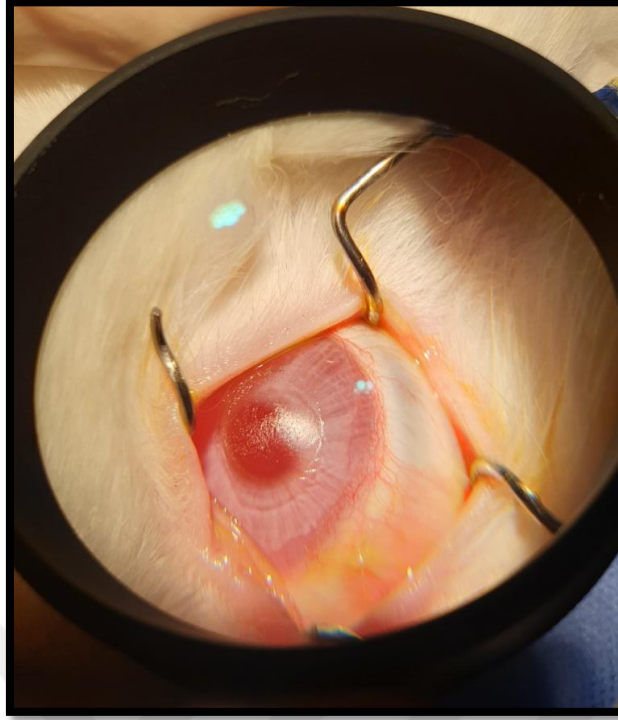
Genel anestezi altında ve lateral pozisyonda yatırılan tavşanların göz kapakları blefarosta yardımı ile açık hale getirildi. Operasyon bölgesi %3 borik asit solüsyonu ile temizlendi. Operasyon mikroskobu operatöre uygun olarak konumlandırıldı. Steril koşullar altında 6 mm çapında biyopsi punch'ı ile kornea merkezinde stromaya kadar uzanan lezyonun sınırları belirlendi (Resim 3). Ardından steril açılı kornea bıçağı (MVR 19 gauge) ve Alger Brush kullanılarak korneada lezyon oluşturuldu (Resim 4 ve 5).



Resim 3. Kornea merkezinde 6 mm çaplı korneal lezyonun punch biyopsi ile oluşturulması (A). MVR 19 gauge açılı kornea bıçağı ile epitel ve ön stromal katmanın diseke edilmesi (B).



Resim 4. Alger Brush ile kornea merkezinde maddi kayıplı yara oluşturulması.



Resim 5. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun görünümü.

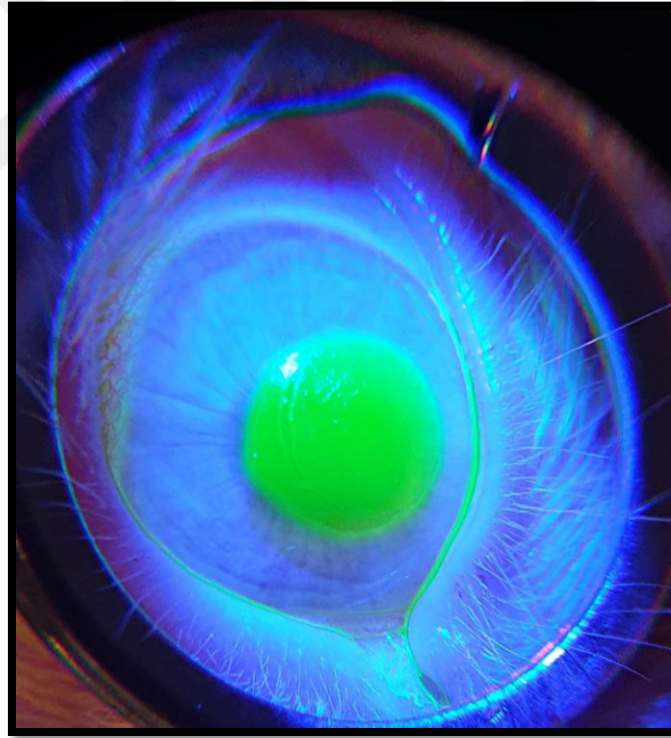
Denemede, kornea lezyonu oluşturulduktan sonra pakimetre ile lezyonlu bölgenin kalınlığı ölçüldü ve kaydedildi (Resim 6). Lezyonlu bölgenin belirlenmesi amacıyla floresein sodyum ile boyama yapıldı Slit-lamp aracılığı ile kobalt mavisi ışık altında fotoğraflandı (Resim 7 ve 8). Takiben 3 gruba farklı sağaltım yöntemleri uygulandı. Ölçümler 72. ve 96. saatlerde tekrarlanarak kayıt altına alındı.



Resim 6. Pakimetre ile kornea lezyonunun kalınlığının ölçülmesi.



Resim 7. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun sınırlarının belirlenmesi amacı ile floresein boyama işleminin uygulanması.



Resim 8. Kornea merkezinde oluşturulan lezyonun sınırlarının belirlenmesi amacı ile floresein boya tutulumunun kobalt mavisi ışık altındaki görünümü.

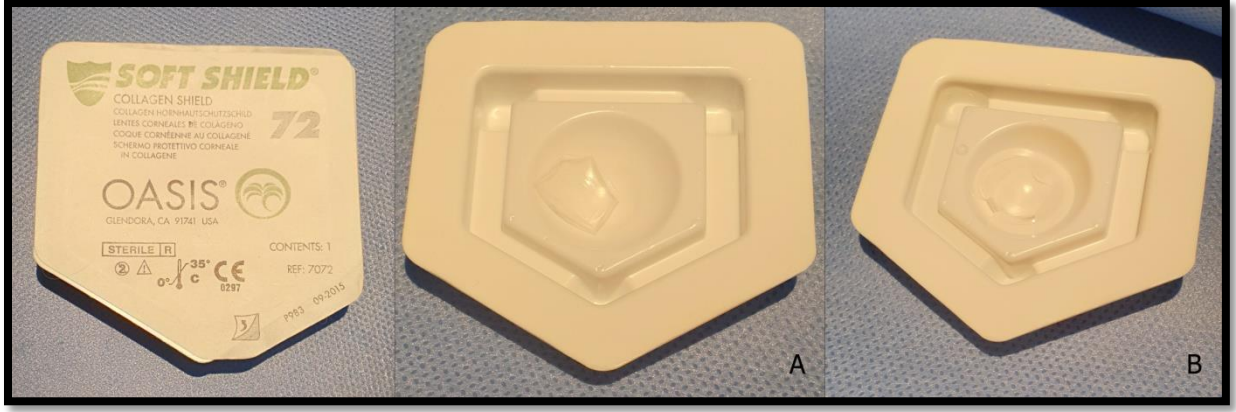
3.6. Deneme Gruplarının Oluşturulması

Deneme modelindeki travmatik lezyonun, tüm gözü kaplamaması ve hayvanların fizyolojik ihtiyaçlarını karşılamalarına engel olmayacak büyüklükte olması nedeni ile tavşanların her iki gözünde de 6 mm çapında keratektomi işlemi gerçekleştirildi. Böylece deneme 20 tavşanın 40 gözü üzerinde yürütüldü. Denemede tavşanlar aşağıdaki şekilde 3 gruba ayrıldı;

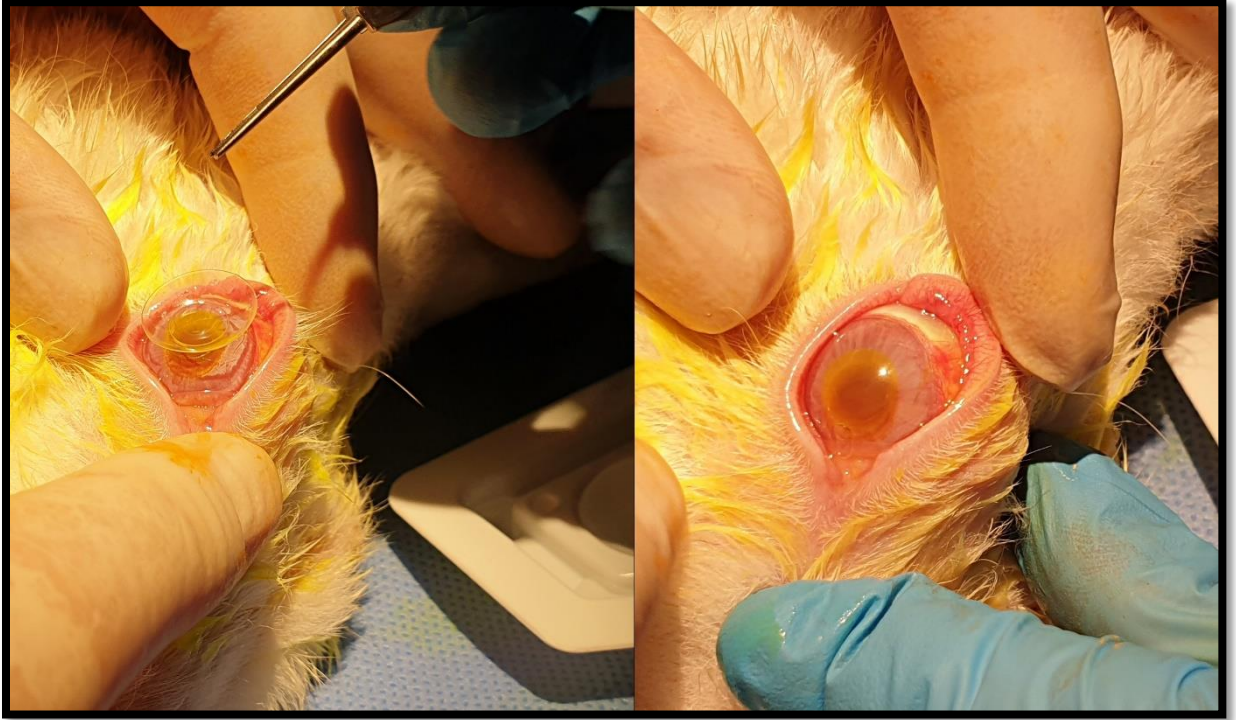
1. grup (FTS grubu): Bu grupta kornea lezyonu oluşturulan 6 tavşanın 12 gözüne 4 gün süre ile %0,9 NaCl günde 4 kez damlatıldı.
2. grup (SA grubu): Bu grupta kornea lezyonu oluşturulan 7 tavşanın 14 gözüne Siprofloksasin (Ciloxan %0.3 5 ml steril oftalmik damla, Novartis, Belçika) ve Asetilsistein (Brunac % 5, 5 ml steril göz damlası, Bio-Gen, İtalya) göz damlası 4 gün süre ile günde 4'er kez damlatıldı (Resim 9).
3. grup (KB grubu): Bu grupta yer alan 7 tavşanın 14 gözüne sadece kollajen bariyer yerleştirildi. Dehidre korneal kollajen bariyer (Vet Shield, OASIS[®] 72, ABD) serum fizyolojik ile ıslatıldı (Resim 10). Göz kapakları açılarak dişsiz steril bir forseps ile kornea üzerine yerleştirildi. Konkav duran bariyerin hafifçe bastırarak kornea yüzeyine yapışması sağılandı (Resim 11).



Resim 9. SA grubunda uygulanan asetilsistein ve siprofloksasin içeren göz damlaları.



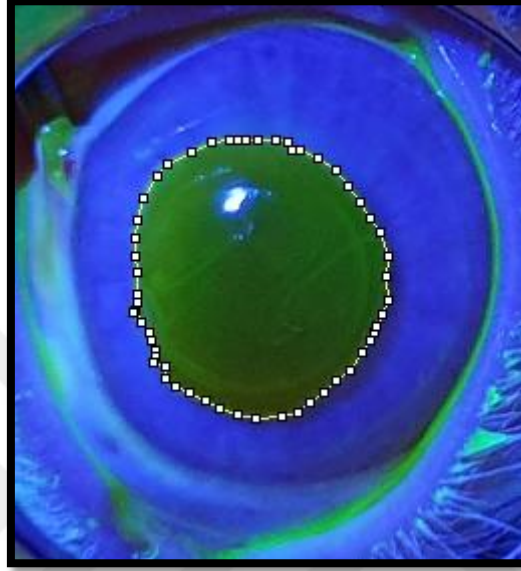
Resim 10. Dehidre korneal kollajen bariyerin dehidre hali (A) ve %0,9 NaCl ile ıslatılması (B).



Resim 11. Dehidre korneal kollajen bariyerin serum fizyolojik ile ıslatılmasını takiben göze yerleştirilmesi.

3.7. Kornea Lezyonlarının Ölçülmesi

Kornea lezyonlarının fotoğrafları bilgisayar ortamına aktarıldı. Image J 1.52a (Wayne Rasband National Institutes of Health, USA) görüntü işleme yazılım programı kullanılarak lezyonun çeperi poligon yöntemi ile işaretlenerek mm² cinsinden ölçülüp kaydedildi (Resim 12).



Resim 12. Bilgisayar ortamına aktarılan floresein boya tutulum alanının Image J programında ölçülmesi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi.

Kornea lezyonlarının alanları ve kornea kalınlıklarının gruplar arası farkın istatistiksel önemi tek yönlü varyans analizi (One Way ANOVA) ile değerlendirildi. Zamana göre dağılımın istatistiksel önemi için ise tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) yapıldı.

Çoklu karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda post-hoc karşılaştırmalar Duncan testi kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel analiz sonucunda elde edilen ortalama (\bar{X}) ve standart hata ($S_{\bar{x}}$) değerleri tablolarda verildi. Tüm istatistiksel kararlarda $p<0.05$ kriteri kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Deneme Öncesi Klinik Muayene Bulguları

Fizik muayenede beden ısısı, kalp atım sayısı, solunum sayısı normal sınırlar içerisinde ölçüldü. Mukozalar, deri, lenf yumrularının muayenelerinde anormallik saptanmadı. Gözler parlak, bakış normal idi, ağrı, akıntı, fotofobi bulguları görülmedi, herhangi bir lezyon dikkati çekmedi.

4.2. Deneme Öncesi Oftalmolojik Muayene Bulguları

Yüz, palpebralar, kirpikler, göz eksenleri, göz küresinin hacmi, palpebra nictitans, limbus palpebralis, kornea, konjunktiva, sklera, resesuslar, anterior kamara, iris, pupilla ve lensin muayenesinde herhangi bir sorun gözlenmedi. Schirmer gözyaşı testi bulguları normal sınırlar içinde saptandı. Floresein boyama testinde boya tutulumu gözlenmedi.

Pupillar ışık refleksi, palpebral refleksler, tehdit ve ışığa karşı gözün kısılması refleksleri tüm deneklerde pozitif. Bu muayene sonucuna göre retinanın, n. opticus, n. oculomotorius, n. abducens ve n. fascialis'in sağlıklı olduğuna karar verildi.

4.3. Tavşanlarda Deneme Öncesi Pakimetre Ölçüm Bulguları

Ultrasonografik pakimetre cihazı ile korneanın merkezi kalınlığı ölçüldü. Kornea kalınlıklarının ortalamaları preoperatif (preop) ölçümlerde FTS grubunda $413,36 \pm 14,94$ (ortalama \pm standart hata) μm , SA grubunda $375,14 \pm 10,58$ μm ve KB grubunda $382,21 \pm 14,06$ μm olarak belirlendi (Tablo 6). İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasında önemli bir fark tespit edilmedi.

4.4. Deneme Gruplarının Oluşturulması Bulguları

Yirmi adet denek sırayla lezyon oluşturmak üzere genel ve lokal anesteziye alınarak operasyon masasında konumlandırıldı. Denekler anesteziyi iyi tolere ettiler. Altı mm çapında Biyopsi punch'ı ile korneada oluşturulacak olan maddi kayıplı yaranın sınırları belirlendi. Kornea bıçağı ve Alger Brush kullanılarak yara oluşturuldu. İşlem 3-5 dakika içerisinde tamamlandı ve herhangi bir sorun yaşanmadı.

4.5. Deneme Gruplarında Pakimetre Ölçüm Bulguları

Korneasında defekt oluşturulan deneklerde pakimetre cihazı ile lezyonlu bölgede kornea kalınlıkları ölçüldü. FTS grubunda $424,18 \pm 27,66$ μm (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $388,71 \pm 14,46$ μm ve KB grubunda $368,50 \pm 12,8$ μm olarak belirlendi (Tablo 6). İstatistiksel analiz sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Preoperatif ve postoperatif ölçümler grup içinde karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan önemli bir fark tespit edilmedi.

4.6. Floresein Boya Tutulum Ölçüm Bulguları

Korneadaki lezyonlu bölgenin uygunluğunun kontrolü ve alanının belirlenmesi amacıyla floresein sodyum ile boyama yapıldı ve Slit-lamp aracılığı ile kobalt mavisi ışık altında değerlendirildi. Çalışmaya alınan 40 gözde oluşturulan lezyonların postoperatif (0) ilk fotoğrafları çekildi ve bilgisayar ortamına aktarıldı. Image J programı ile lezyonların alanları hesaplandı. Ölçümlerin istatistiksel değerlendirmesi sonucunda ortalama ve standart hata verileri FTS grubunda $32,129 \pm 1,58$ mm^2 (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $31,41 \pm 1,33$ mm^2 ve KB grubunda $29,01 \pm 0,92$ mm^2 olarak belirlendi (Tablo 7 ve 8). Gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunmadı (Tablo 8). Böylece oluşturulan lezyonların birbirlerine benzer düzeyde olduğu anlaşıldı.

4.7. Kornea Defektlerinin Oluşturulması Sonrası Bulgular

4.7.1. Klinik Muayene Bulguları

Postoperatif ilk 24 saat içinde yapılan muayenede tüm deneklerde hafif düzeyde fotofobi ve epifora mevcuttu. Pupillar ve pelpebral refleksler ile tehdit reflekslerinin pozitif olduğu belirlendi. Postoperatif 2. gün fotofobi ve epifora bulguları tüm deneklerde ortadan kalktı.

4.7.2. Kornea Kalınlığı Ölçüm Değerleri

Kornea kalınlığına ait ölçümler tablo 4' te ayrıntılı olarak verildi. Tablo 6' da ise ortalama değerler özetlendi. Kornea kalınlığının zamana göre değişimi şekil 1 deki grafikte sunulmuştur.

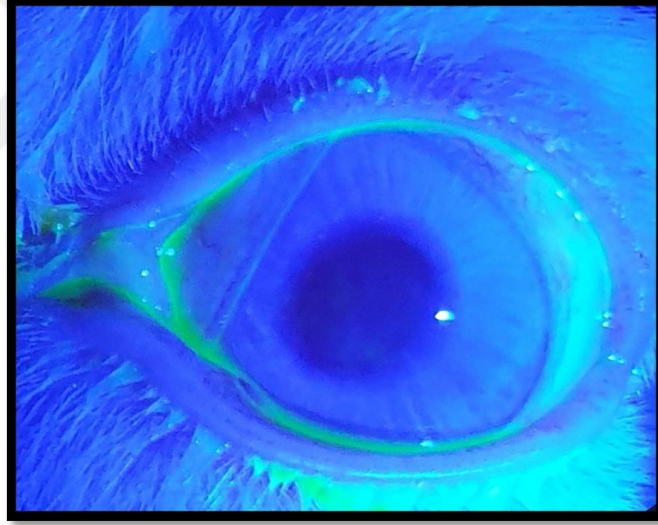
Yetmişikinci saatte yapılan pakimetre ölçümleri sonucunda alınan ortalama ve standart hata değerleri FTS grubunda $471,73 \pm 28,30$ μm (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $446,86 \pm 20,32$ μm ve KB grubunda $468,29 \pm 18,33$ μm olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Doksanaltıncı saatte yapılan kornea kalınlığı ölçümlerinde ise FTS grubunda $445,73 \pm 27,54$ μm , SA grubunda $418,214 \pm 13,94$ μm ve KB grubunda $419,79 \pm 16,84$ μm şeklinde hesaplandı. Gruplar arası değerlendirme sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenemedi.

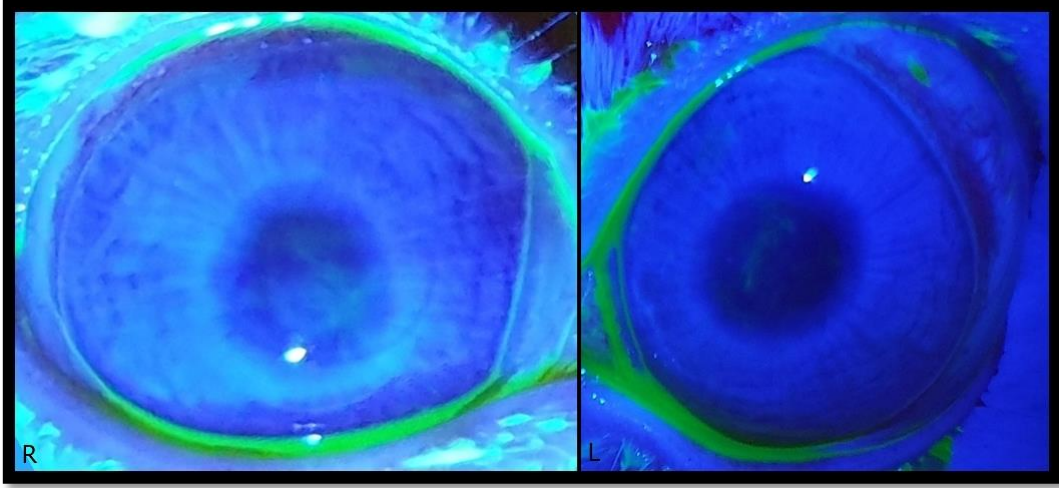
Pakimetre ölçümlerinde zamana göre değişime bakıldığında SA grubunda istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görüldü ($p < 0,01$). Preoperatif ölçüm ile postoperatif ölçüm arasında fark yoktu. Preoperatif ölçüm ile 72 ve 96 saat, 0 ile 72 saat ve 72 ve 96. saat ölçümleri arasında önemli fark vardı. Benzer şekilde KB ($p < 0,001$) grubunda da önemli bir fark bulundu. Preoperatif ölçüm ile 72. saat arasındaki fark istatistik olarak önemli idi. 0, 72 ve 96. saat ölçümleri arasında da elde edilen farklar istatistiksel açıdan önemli bulundu.

4.7.3. Floresein Boya Tutulum Bulguları

Floresein testi ile belirlenen defekt alanların ölçümleri tablo 5' te ayrıntılı olarak verildi. Floresein testine göre defekt alanı ortalamaları tablo 7, 8 ve şekil 2 de özetlendi. Yetmişikinci saatte yapılan floresein testine göre lezyon alanları FTS grubunda $16,87 \pm 2,25 \text{ mm}^2$ (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $6,57 \pm 1,63 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $1,87 \pm 0,66 \text{ mm}^2$ olarak belirlendi. Yetmişikinci saatte ölçülen defekt alanlarının istatistiksel analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0,001$) tespit edildi. En büyük defekt alanının FTS grubunda olduğu saptandı. KB grubundaki lezyonun SA grubundaki lezyona göre daha küçük bir alana sahip olduğu tespit edildi. KB grubundaki 4 numaralı tavşanın sol, 7 numaralı tavşanın her iki gözünde floresein boya almayan opasite tespit edildi (Resim 13 ve 14). 3 ve 4 numaralı tavşanların sol gözleri ile 5 nolu tavşanın sağ gözünde korneanın tamamen iyileştiği gözlemlendi.

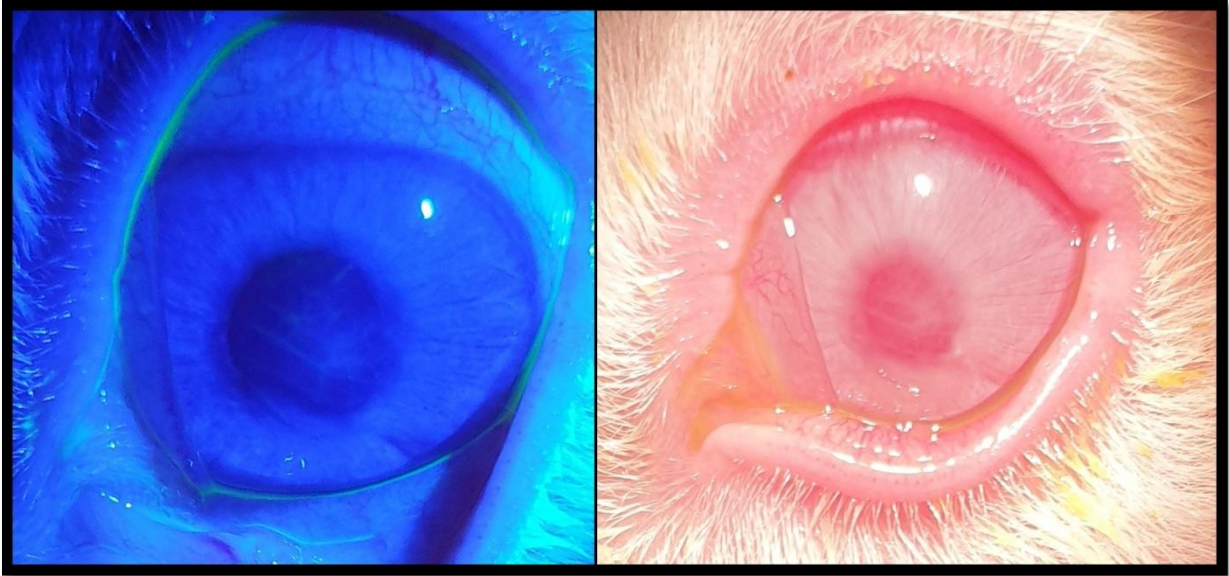


Resim 13. Korneada opasite. Floresein testi negatif. KB grubu 4 numaralı tavşan, sol göz, 72. saat ölçümü.

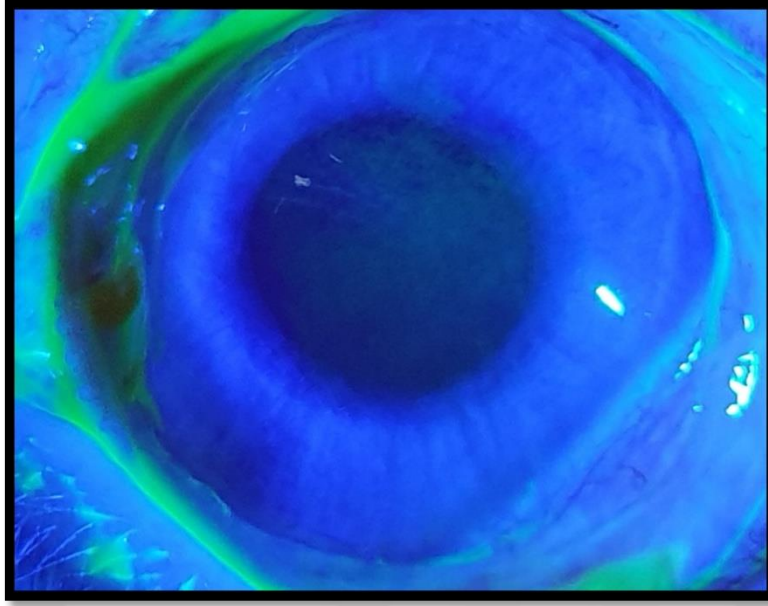


Resim 14. Korneada opasite varlığına rağmen Floresein boyama testi negatif, 72. saat ölçümü. KB grubu 7 numaralı tavşan, R: Sağ göz, L:Sol göz.

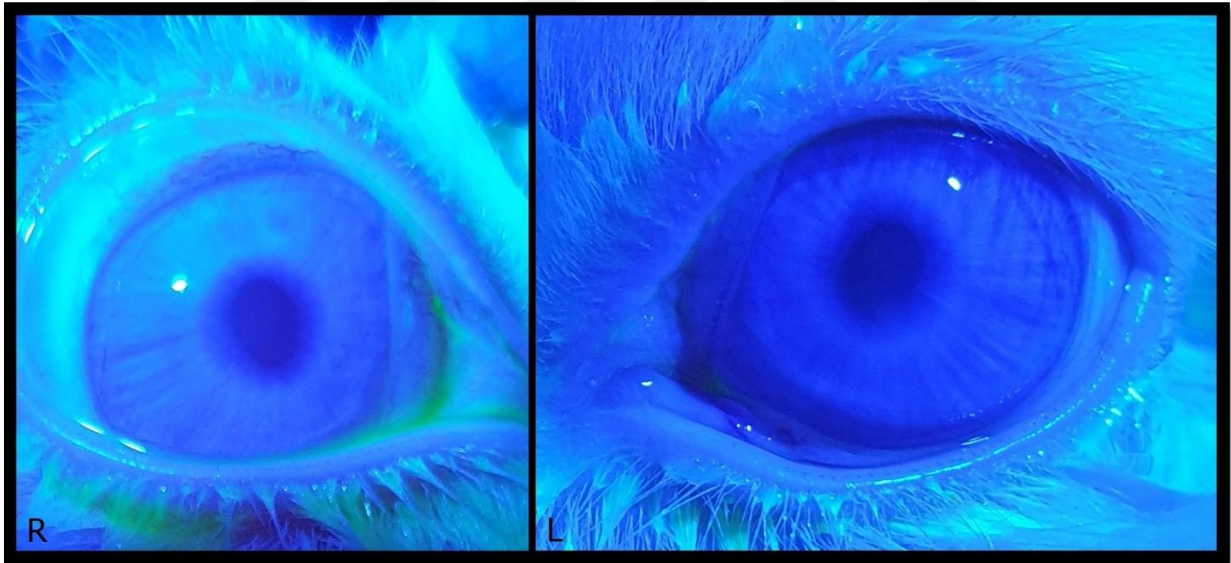
Doksanaltıncı saatte yapılan ölçümlerde ise kalan defekt alanları FTS grubunda $2,17\pm 0,46 \text{ mm}^2$ (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $1,97\pm 0,48 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $0,42\pm 0,18 \text{ mm}^2$ şeklinde ölçüldü. Gruplar arası fark KB grubunda lezyon alanındaki azalma düzeyi FTS ve SA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). FTS grubundan 3. deneğin sol gözünde 5. tavşanın ise sağ gözünde floresein boya almayan opasite kaldı (Resim 15 ve 16). SA grubunda 1 ve 4 numaralı hayvanların sağ, 5 numaralı deneğin ise sol gözünde boya almayan opasite kaldı. SA grubunda 3 ve 6 numaralı deneklerin ise korneaları tamamen iyileşti. KB grubunda 1 ve 4 numaralı tavşanların sol, 7 numaralı tavşanın ise her iki gözü de tamamen iyileşti (Resim 17).



Resim 15. Kornea lezyonu sonrası gelişen ve devam eden opasite. Floresein testi negatif. FTS grubu 3 numaralı tavşan, sol göz, 96. saat ölçümü. Kobalt mavisi ve sarı ışık altında opasitenin görüntüsü.

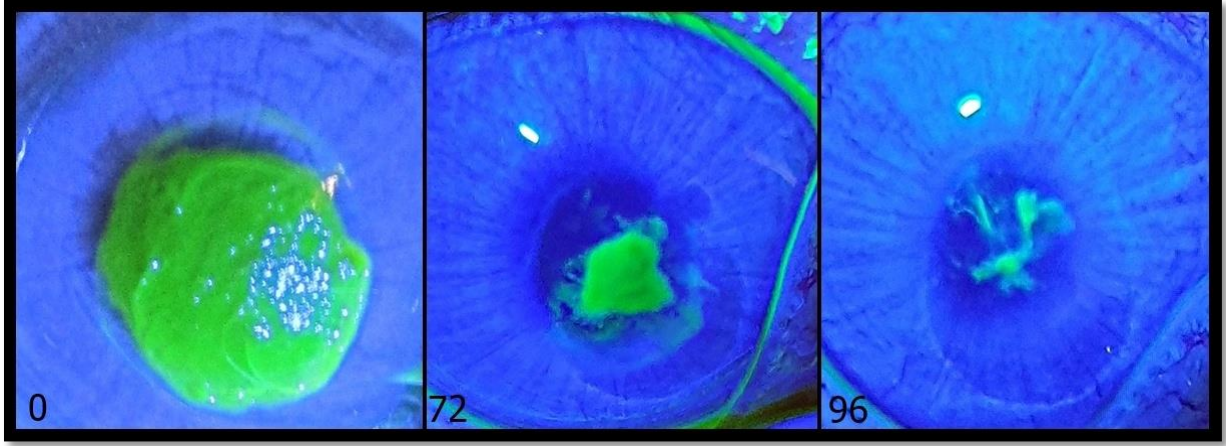


Resim 16. Kornea lezyonundan kalan opasite. Floresein testi negatif. FTS grubu 5 numaralı tavşan, sol göz, 96. saat ölçümü.

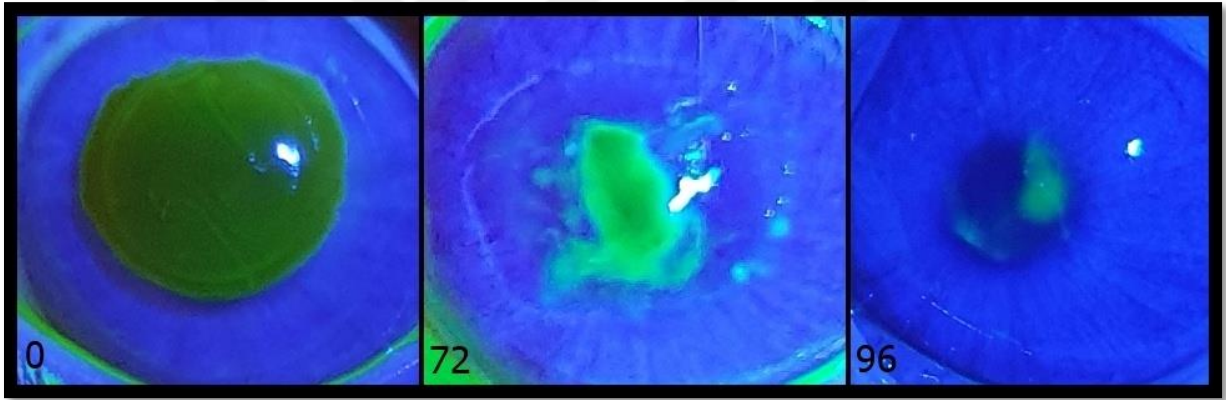


Resim 17. Kornea lezyonunun tamamen iyileşmiş görünümü. KB grubu 4 numaralı tavşan, 96. saat ölçümü. R: Sağ göz, L:Sol göz.

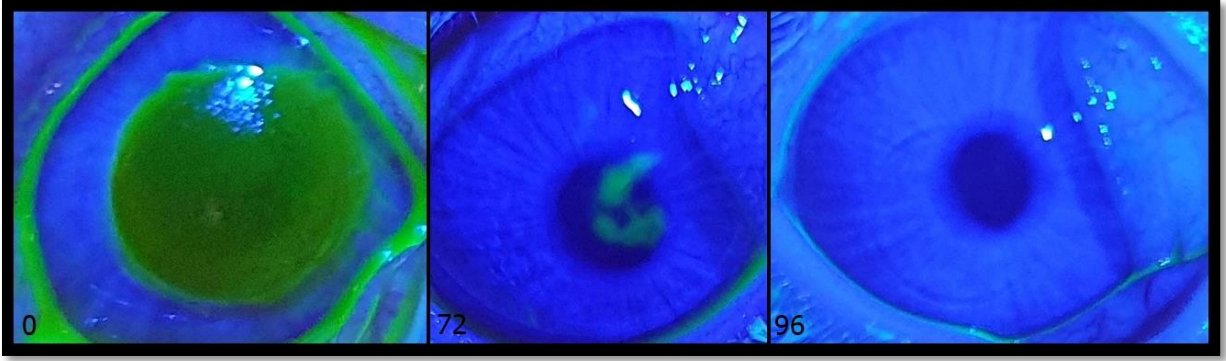
Kornea defektlerinin alanında zamana göre değişim açısından FTS ve SA gruplarında zamanla birlikte azalma görüldü. Bu azalma istatistiksel olarak önemli idi ($p < 0,001$). KB grubunda 72. ve 96. saatler arasında, yapılan lezyon alanı ölçümlerinde istatistiksel olarak önemli olmayan bir azalma saptandı (Resim 18, 19 ve 20).



Resim 18. FTS grubunda 1 numaralı deneğin floresein testi. 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyini gösteren boya tutulum alanındaki küçülmenin görünümü.



Resim 19. SA grubunda 2 numaralı deneğin floresein testi 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyi.



Resim 20. KB grubunda 1 numaralı deneğin floresein testi. 0, 72 ve 96. saatlerdeki iyileşme düzeyinin görünümü.

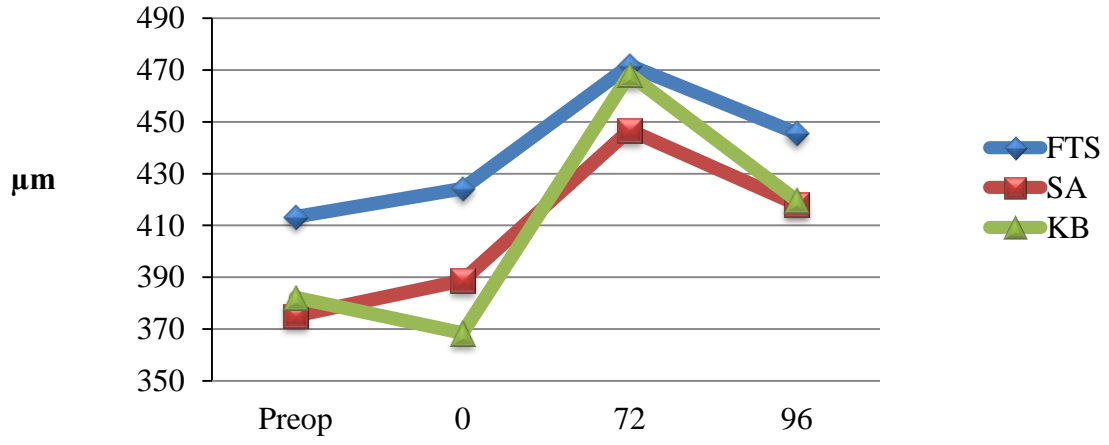


Tablo 4. Kornea kalınlıklarının ölçüm değerleri (μm).

Grup	Tavşan	Zaman			
		Preop	0	72	96
FTS	1 sağ göz	427	459	453	466
	1 sol göz	396	486	503	326
	2 sağ göz	405	511	504	439
	2 sol göz	398	422	351	546
	3 sağ göz	334	330	363	353
	3 sol göz	392	540	358	334
	4 sağ göz	391	533	469	455
	4 sol göz	384	380	553	639
	5 sağ göz	442	247	493	454
	5 sol göz	448	378	670	445
	6 sağ göz	530	380	472	446
	6 sol göz	412	423	470	445
SA	1 sağ göz	342	404	454	399
	1 sol göz	330	429	419	421
	2 sağ göz	388	374	594	480
	2 sol göz	338	405	563	502
	3 sağ göz	449	505	534	454
	3 sol göz	419	414	522	488
	4 sağ göz	345	304	412	431
	4 sol göz	336	291	370	431
	5 sağ göz	391	390	423	429
	5 sol göz	329	389	367	321
	6 sağ göz	429	438	418	388
	6 sol göz	394	389	412	356
7 sağ göz	372	348	415	380	
7 sol göz	390	362	353	375	
KB	1 sağ göz	375	312	520	572
	1 sol göz	427	380	518	472
	2 sağ göz	409	249	412	384
	2 sol göz	526	363	416	409
	3 sağ göz	332	347	406	367
	3 sol göz	307	394	397	358
	4 sağ göz	343	445	471	404
	4 sol göz	346	372	370	384
	5 sağ göz	401	351	528	406
	5 sol göz	403	409	583	514
	6 sağ göz	379	355	549	339
	6 sol göz	372	425	434	404
7 sağ göz	361	379	535	428	
7 sol göz	370	378	417	436	

Tablo 5. Korneada oluşturulan defekt alanlarının ölçüm değerleri (mm²).

Grup	Tavşan	Zaman		
		0	72	96
FTS	1 sağ göz	32,483	14,318	2,231
	1 sol göz	31,848	10,891	2,989
	2 sağ göz	32,261	10,283	0,677
	2 sol göz	33,552	31,314	4,623
	3 sağ göz	38,866	7,330	0,439
	3 sol göz	37,557	7,362	0,990
	4 sağ göz	28,847	21,339	2,082
	4 sol göz	26,925	20,460	4,634
	5 sağ göz	26,654	19,347	3,021
	5 sol göz	40,262	20,387	0,324
	6 sağ göz	31,986	19,984	1,214
	6 sol göz	30,217	18,914	1,456
SA	1 sağ göz	29,504	10,062	2,886
	1 sol göz	35,380	0,359	1,228
	2 sağ göz	30,574	12,969	3,827
	2 sol göz	26,172	17,038	4,713
	3 sağ göz	26,846	4,650	0,001
	3 sol göz	26,698	1,301	0,227
	4 sağ göz	27,092	17,733	3,318
	4 sol göz	36,364	6,717	2,557
	5 sağ göz	38,720	0,611	0,324
	5 sol göz	27,015	2,076	4,851
	6 sağ göz	38,246	0,249	0,001
	6 sol göz	33,594	10,040	0,540
	7 sağ göz	26,219	2,694	0,229
	7 sol göz	37,372	5,496	2,925
KB	1 sağ göz	30,236	1,383	0,219
	1 sol göz	30,289	9,267	0,814
	2 sağ göz	33,276	1,556	0,001
	2 sol göz	35,088	1,101	0,175
	3 sağ göz	28,160	0,080	0,001
	3 sol göz	29,966	4,389	0,015
	4 sağ göz	28,092	0,550	0,001
	4 sol göz	23,282	0,843	0,001
	5 sağ göz	22,506	3,073	0,928
	5 sol göz	29,546	0,117	0,076
	6 sağ göz	25,342	0,808	1,730
	6 sol göz	29,966	0,062	0,001
	7 sağ göz	29,876	0,247	1,937
	7 sol göz	30,458	2,668	0,010



Şekil 1. Gruplarda elde edilen kornea kalınlığının zamana göre değişimi.

Tablo 6. Gruplarda zamana göre kornea kalınlıklarının ortalama ölçüm değerleri (µm, ortalama ± standart hata).

Zaman	Gruplar					
	FTS		SA		KB	
	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
Preop	12	413,36±14,94	14	375,14±10,58 ^a	14	382,21±14,06 ^{ac}
0	12	424,18±27,66	14	388,71±14,46 ^{ac}	14	368,50±12,87 ^a
72	12	471,73±28,30	14	446,86±20,32 ^b	14	468,29±18,33 ^b
96	12	445,73±27,54	14	418,214±13,94 ^c	14	419,79±16,84 ^c
P		Ö.D.		**		***

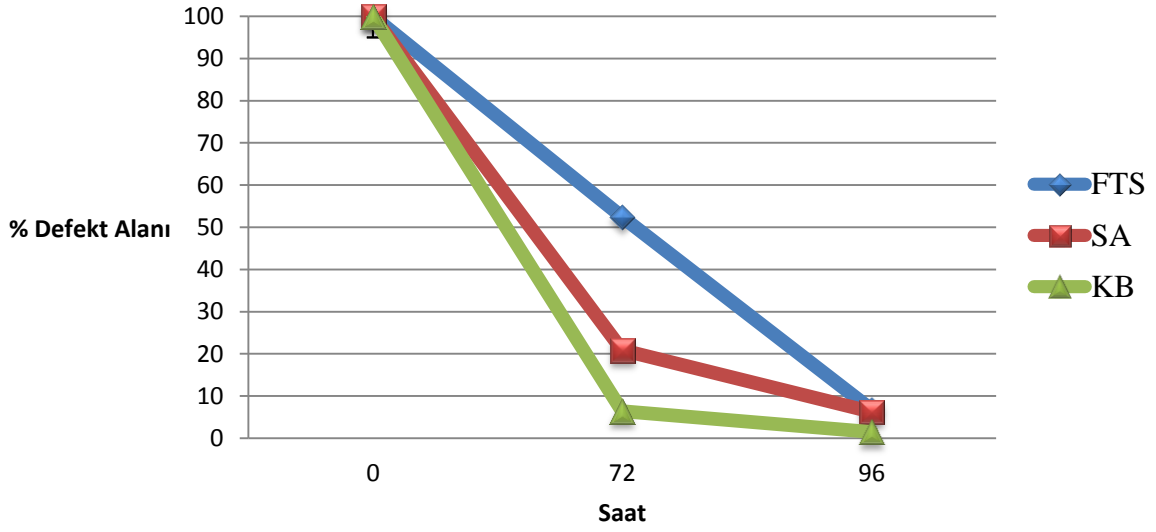
n: Veri sayısı

a, b, c: Aynı sütunda zamanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

Ö.D.: Önemli değil

** : p<0.01

*** : p<0.001



Şekil 2. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişim oranları.

Tablo 7. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişimi (mm²)

Zaman	Gruplar					
	FTS		SA		KB	
	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
0	12	32,129 ±1,58 ^a	14	31,41±1,33 ^a	14	29,01±0,92 ^a
72	12	16,87±2,25 ^b	14	6,57±1,63 ^b	14	1,87±0,66 ^b
96	12	2,17±0,46 ^c	14	1,97±0,48 ^c	14	0,42±0,18 ^b
P		***		***		***

n: Veri sayısı

a, b, c: Aynı sütunda zamanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

Ö.D.: Önemli değil.

***: p<0.001

Tablo 8. Gruplarda korneada oluşturulan defekt alanlarının zamana göre değişim alanları (mm²)

	Zaman			
		0	72	96
Gruplar	n	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$
FTS	12	32,129 ±1,58	16,87±2,25 ^a	2,17±0,46 ^a
SA	14	31,41±1,33	6,57±1,63 ^b	1,97±0,48 ^a
KB	14	29,01±0,92	1,87±0,66 ^c	0,42±0,18 ^b
P		Ö.D.	***	**

n: Veri sayısı

a, b, c: Aynı sütunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli

Ö.D.: Önemli değil.

** : p<0.01

*** : p<0.001

5. TARTIŞMA

Korneal yaralar, tüm türlerde çeşitli kazalar veya operatif girişimler sonucunda oluşur. Köpek ve kedilerde sıklıkla tırmalama, at ve sığırlarda küt travmalar sonucu şekillenmektedir. Epitel hasarın kendi başına iyileşmesi 1 hafta veya daha fazla sürer. Bu sürecin iyi yönetilmediği durumlarda re-epitelizasyon gecikebilir hatta kalıcı korneal lezyonlar oluşabilir. Epitel yaralanmalarının yetersiz iyileşmesi kornea ülserlerine ve kornea perforasyonuna da yol açabilir (Shaker ve ark, 1989; Ollivier, 2003; Martin ve ark, 2019). Kornea yaraları, korneal skar dokusunun yol açtığı saydamlık kaybı nedeniyle klinik oftalmolojide hala önemli bir yer tutmaktadır (Kubota ve Fagerholm, 1991). Son yıllarda kliniklerimize getirilen toplam hasta sayısı içerisinde göz hastaları önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların kliniğe geliş süreleri dikkate alındığında problem kronikleşmekte ve ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Bu mevcut sağaltım yöntemleri yanısıra yeni ve etkili olabilecek uygulama arayışlarını da beraberinde getirmektedir. Buradan hareketle sunulan çalışmada uzun yıllardır bilinmesine rağmen ülkemizde yeni tanınan kollajen bariyerin klinik kullanım öncesi deneysel tavşan modelinde klasik sağaltım yöntemleri ile kıyaslanmak sureti ile kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Tavşan, rat ve fare gibi laboratuvar hayvanları oftalmik araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle korneanın deneysel çalışmalarında tavşan modeli sıklıkla tercih edilmektedir (Kuwabara, 1976; Mimura ve ark, 2005; Lai ve ark, 2007; Honda ve ark, 2009; Fu ve ark, 2010; Fan ve ark, 2011; Kymionis, 2011). Çalışmada bildirimler uyarınca deney hayvanı olarak tavşan tercih edildi. Optimal koşullarda gerçekleştirilen çalışmada hayvan modeli ve seçilen organ açısından herhangi bir problem ile karşılaşılması. Korneanın yapısı ve kullanılacak olan materyaller göz önünde bulundurulduğunda çok iyi uyum gözlemlendi.

Deneysel çalışmalarda, araştırmacılar xylazine hydrochloride (5 mg/kg) ve ketamine hydrochloride (25-30 mg/kg) ile veya sodyum pentobarbital ile yapılan genel anestezinin ardından proparakain hidroklorür ile lokal anestezi uygulamalarını tercih etmişlerdir (Kuwabara ve ark, 1976; Thoft ve ark, 1979; Frantz ve ark, 1989; Robin ve ark, 1990; Nakamura ve ark, 2012; Nagata ve ark, 2015). Buradan hareketle sunulan çalışmada da tavşanların anestezisi xylazine hydrochloride (5 mg/ kg Xylazinbio %2 50 ml bioveta); ketamine hydrochloride (35 mg/ kg Alfamine %10 10 ml Alfasan)'nin kas içi uygulaması ile gerçekleştirildi. Göze lokal anestetik olarak oxybuprocaine hydrochloride (Benoxinate 4,5 mg

oftalmik solüsyonu) damla uygulandı. Bu anestezi yöntemi kornea lezyonlarının oluşturulmasında yeterli oldu. İnhalasyon anestezi ekipmanı hazır tutuldu, ancak işlemin kısa sürmesi, uygulanan anestezi protokolünün yeterli olması sonucu inhalasyon anestezisine gereksinim duyulmadı.

Korneal lezyonların oluşturulması birbirine benzemekle birlikte bir kaç farklı yöntem kullanılmaktadır. Thoft ve ark (1979), tavşanlarda yaptıkları çalışmada bir grupta 8 mm uzunluğunda doğrusal yara; başka bir grupta 2 mm çapında trefin ile dairesel yara oluşturmuşlardır. Frantz ve ark (1989), trefin ile 6 mm çapında dairesel ensizyon yapmışlardır. Shaker ve ark (1989), kedilerde 7 mm çapında trefin ile kornea defekti şekillendirmişlerdir. Kuwabara ve ark (1976), 5 mm uzunluğunda 0,2 mm derinliğinde doğrusal bir yara oluşturmuşlardır. Nakamura ve ark (2012), 7 mm çapında dairesel trefin ile lezyonun sınırlarını çizmiş ve alanın içinde elmas uçlu cam oyma aleti ile maddi kayıplı yara oluşturmuşlardır. Nagata ve ark (2015), 8 mm çapında trefin kullanarak sirküler bir yara hattı belirleyip mikro motor ile kornea yarası meydana getirmişlerdir. Sunulan çalışmada 6 mm çapında biyopsi punch' ı ile korneada oluşturulacak olan yaranın dairesel şekilde sınırları belirlendi. Kornea bıçağı ve Alger Brush kullanılarak epitel ve ön stromal katman diseke edildi, maddi kayıplı yara oluşturuldu. Biyopsi punch'ı steril olarak kolay temin edildi, trefinden ucuzdu ve işlem sırasında kontrol altında tutulması kolay oldu. Ayrıca tekrarlı kullanımlarda sterilize edilebilme avantajına sahipti. Çalışmada istenilen lezyon kolayca oluşturuldu. Uygulanan yöntem ve kullanılan ekipmanın, deneme modelleri içinde seçenek olarak önerilebileceği kanısına varıldı.

Atiba ve ark (2015), korneanın alkali yanık iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada 0, 24, 48 ve 72. saatlerde; Nagata ve ark (2015) tavşanlarda korneal yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada da 24 saatte bir ölçüm yapmışlardır. Korneanın yüzeysel yaralarında 48-72 saat içinde iyileşme gözlemlendiği ve bu süreçte kornea kalınlığındaki artışın epitel proliferasyonuna bağlı olarak en yüksek düzeye ulaştığı belirtilmiştir. Aynı zamanda korneanın iyileşme sürecinde morfolojik ve patolojik değişimlerin belirlenmesinde 72. saatin kritik olduğuna dikkat çekilmektedir (Kuwabara ve ark, 1976; Kern, 1990; Gelatt, 2013; Barnett ve Crispin, 1998; Carlson ve ark, 2003). Sunulan çalışmada anılan bildirimlere paralel olarak 72 saatlik kollajen bariyerin kullanılması da göz önüne alınarak 0, 72 ve 96. saatlerde ölçüm yapılmıştır. Bu zaman aralığı elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde sağlıklı sonuçlar vermiştir.

Korneal defektin ölçülmesi amacıyla farklı boyama yöntemleri vardır. Richardson ve floresein boyalar yaygın kullanılanlardır. Ubels ve ark (1982), Richardson ve floresein

boyaların kornea iyileşmesinin izlenmesindeki etkinliğini karşılaştırmışlardır. Richardson boyanın ödematöz korneanın normal kalınlığına dönüşünü, epitel hücre göçünü ve fonksiyonel epitel bariyerin oluşumunu engelleyerek normal korneal iyileşme sürecini geciktirdiğini belirtmişlerdir. Floresein boyanın korneadaki re-epitelizasyona engel olmadığı ve yara iyileşmesini geciktirmediğini rapor etmişlerdir. Nagata ve ark (2015), korneal iyileşmenin derecesini belirlemek için floresein boyama testi kullanmışlardır. Yukarıda anılan bildirimlere paralel olarak kornea lezyonlarının iyileşme süreci floresein boya yapılmak şekli ile izlenmiştir. Boya tutulum alanları fotoğraflanarak bilgisayar ortamına yüklenmiştir. Burada rakamsal alan ölçümleri gerçekleştirilerek izlenmiş ve yorumlanmıştır. Aynı zamanda pakimetrik ölçümler ile kornea kalınlığındaki değişimler izlenmiştir.

Kornea kalınlığını ölçmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Von Bahr (1956), tavşanlarda yaptığı in vivo çalışmada ortalama kornea kalınlığının 0,4 mm olduğunu rapor etmiştir. Donn ve ark (1959), in vitro çalışmada kornea kalınlığını 0,43 mm; Kaye ve Pappas, (1962), 0,41 mm şeklinde bildirmişlerdir. Prince (1964), tavşanlarda merkezi kornea kalınlığının 0,3-0,4 mm olduğunu belirtmiştir. Farelerde konfokal mikroskop (Jester ve ark, 2001) ve tavşanlarda yüksek frekanslı ultrason (Allemann ve ark, 1993) ile kornea kalınlığı ölçülmüştür. Schulz ve ark (2003), tavşanlarda yaptıkları çalışmada ortalama değerin 0,356 mm olduğunu ifade etmişlerdir. Kornea kalınlığını ölçen cihazlar ultrasonik veya optik yöntem prensiplerine göre çalışmaktadır. Ultrasonografik pakimetre cihazı ucuz, kolay uygulanabilir ve ölçümlerin tekrarlanabilir olması nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir. Korneaya temas etmesi en önemli dezavantajdır. Proben korneaya bastırmadan ve dik açıyla yerleştirilmesi doğru ölçüm için önemlidir (Marsich ve Ilimore, 2000). Yapılan çalışmada kornea kalınlığının ölçümünde ultrasonografik pakimetre cihazı kullanılmıştır. Deneme öncesi kornea kalınlıkları FTS grubunda 413,36; SA grubunda 375,14 ve KB grubunda 382,21 µm değerleri elde edilmiştir. Alınan sonuçlar literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir.

Gözün çok sayıda korunma mekanizmasına karşın epitelyumdaki travma kaynaklı herhangi bir hasar veya lokal ya da sistemik immunsupresyon sonucunda gözün normal florasındaki bakteriler enfeksiyon kaynağı haline gelir. Bu durumda antibiyotik sağaltımı gereklidir. Sağaltımda gram pozitif ve gram negatif bakterileri kapsayacak geniş spektrumlu antibiyotikleri seçmek gerekir (Lesar ve Fiscella, 1985). Gruplar oluşturulurken bu konu dikkate alınarak bir grup, antibiyotik grubu olarak belirlendi. Çalışmada SA grubunda veteriner hekimlikte pratikte yaygın olarak tercih edilen ve siprofloksasin içeren göz damlası tercih edildi. Günde 4 kez 1'er damla çalışma süresince uygulandı.

Antibiyotikler sağaltıcı olması yanı sıra oküler yüzeyde punktat keratit, gecikmiş epitelizasyon, hiperemi ve kemozis gibi toksik etkilere ve daha da önemlisi gelişen ve artan bakteri direncine yol açabilmektedir (Gelender ve Rettich, 1984; Cameron ve ark, 1991; Catalanotti ve ark, 2005; Sharma 2011). Antibiyotiğe dirençli bakterilerin artışı araştırmacıların farklı oftalmik sağaltım yöntemlerine yönelmelerine neden olmuştur (Galperin ve ark, 2012). Sunulan tezde antibiyotik kullanımı olmaksızın kollajen bariyer etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu arada antibiyotik etkinliği ayrı bir grup olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle kollajen bariyer serum fizyolojik ile ıslatılarak kullanılmıştır.

Yara iyileşmesinde önemli bir yere sahip olan kollajen, korneada büyük bir konsantrasyona sahip olması nedeni ile korneal yaralanmalarda çökerek daha derin katların yıkımlanmasını önler. Kornea hasarında lokal kollajenazlar artar. Hasar görmüş olan epitelyumdan, keratositlerden, makrofaj ve polimorf nükleer lökositlerden kollajenazlar salınır. Bu durum korneal yapının olduğu kadar kollajenin de yıkımlanmasında etkili olur. Antikollajenazik etkili asetilsistein korneal yaraların sağaltımında kollajen fibrillerin oluşumunu aktive eder (Gökçe, 1989; Günay ve ark, 2005; Martin ve ark, 2019). Köpeklerde yapılan bir çalışmada farklı korneal lezyonların sadece %3' lük asetilsistein ile sağaltılabileceği bildirilmiştir (Kanao ve ark, 1993). Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan korneal defektlerde bir göze %3' lük asetilsistein günde 3 kez 3-4 damla damlatılırken diğer göze serum fizyolojik 3-4 damla uygulanmıştır. Çalışmanın 20. gününde asetilsistein uygulanan gözlerde iyileşme gözlenirken kontrol grubunda tam bir iyileşme gözlenmemiştir (Günay ve ark, 2005). Yapılan çalışmada SA grubunda siprofloksasine ek olarak günde 2 kez %3' lük asetilsistein kullanılmıştır. Kontrol (FTS) grubu ile karşılaştırıldığında 72. ve 96. saatlerde yapılan floresein boya tutulum alanları, kornea opasifikasyonu ölçümleri sonuçlarının SA grubu lehine olduğu açıkça ortaya konulmuştur. Elde edilen bulgular literatür bildirimlerine paralel gözükmuştur.

Kollajen bariyer kullanımının pratikliğinin ve iyileşme üzerindeki üstün özelliklerinin yanı sıra kullanım sırasında dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. Yarı saydam bir yapısı olmasına rağmen insanlarda yapılan uygulamalarda kollajen bariyer emilene kadar net görüşü engellediği bildirilmiştir (Aquavella ve ark, 1988a; Wedge ve Rootman, 1992; Renard ve ark, 1993). Hızlı emilen türlerinin tekrar takılmaları nedeniyle sık müdahale gerektirmektedir. Bu durum özellikle agresif hastalarda uygulamayı güçleştirmektedir. Araştırmacılar 72 saatlik olanların kullanımının daha kolay olduğunu, oküler yüzeyde kalış süresinin arttığını ve tekrar eden işlem kaynaklı gecikmelerin önüne geçildiğini vurgulamaktadırlar (Wedge ve Rootman, 1992; Kuwano ve ark, 1997; Willoughby ve ark,

2002). Tavşanlarda oluşturulan lezyon tüm kornea yüzeyini kapsamadığı için görüşü kısmi engellemekle birlikte ortadan kaldırmadı. Bu nedenle Aquavella ve ark (1988a) Wedge ve Rootman (1992), Renard ve ark (1993)'nın bildirimleri ile ters düştü. Tercih edilen 72 saatlik emilim süresine sahip kollajen bariyerler iyi tolere edildiler ve tekrarlı uygulamaların önüne geçilmesinde etkin olacağı kanısı oluşturdular.

Yaralanma sonucu korneanın saydamlığını yitirip görüşün kısmen veya tamamen engellenmesinin önüne geçmek için erken dönemde tanı ve sağaltım gereklidir. Kornea yaralarının sağaltımında çeşitli medikal ve cerrahi yöntemler vardır. Kornea yaralanmalarında, belirli yıkıcı proteinazların aşırı ekspresyonu ve antiproteaz aktivitesindeki azalmanın kombinasyonu, kollajenin ve kornea hücre dışı matriksinin diğer bileşenlerinin hızlı bir şekilde bozulmasına yol açabilmektedir. Yaralanma sonrası korneal ve konjunktival savunma sistemi hasar gördüğü için bakteriyel enfeksiyona açık hale gelir bu nedenle antibiyotik kullanımı tercih edilmektedir (Ikeda ve ark, 2006; Dohlman ve ark, 2011). Antibiyotik kullanımının gün içinde çok sayıda uygulama gerektirmesinin yanı sıra enfeksiyon riskine karşı önlem amacıyla yaygın kullanımı direnç gelişmesine de yol açmaktadır. Korneanın potansiyel rejenerasyonu, genişleme, göç, birleşme ve mitozu içeren karmaşık bir işlemdir (Waring ve ark, 1982). Korneal yaraların iyileşme süresini kısaltmak için çok sayıda sağaltım yöntemi geliştirilmiştir. Topikal hiperosmotik solüsyonlar veya pomatlar (Kirschner, 1990), epidermal büyüme faktörü (Kirschner ve ark, 1991), glikozaminoglikanlar, kontakt lensler (Morgan ve ark, 1984) veya kollajen bariyerler (Kirschner, 1990) medikal sağaltımda iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik olarak tercih edilmektedir. Korneadaki ölü epitelin debridmanı (Peiffer, 1976), konjunktival pedikül grefti (Kuhns, 1976), çizgisel/grid keratotomi (Chavkin,1990; Champagne ve Munger, 1992; Pickett, 1995), 3. göz kapağı flebi veya süperfisial keratektomi (Peiffer, 1976; Kirschner ve ark, 1991) cerrahi sağaltım yöntemleridir. Hastanın mizacı, hasta sahibinin sağaltıma yeterince vakit ayıramaması, hastanın sağaltım sürecinde Elizabet yakalığı kullanması gibi çok sayıda engel medikal sağaltımı güçleştirmektedir. Cerrahi sağaltım gerektiren durumlarda da hekimin yeterli bilgi birikim ve deneyime sahip olmasının yanı sıra medikal sağaltımdakine benzer sınırlayıcı etmenler söz konusudur.

Kollajen, yara ve ülserlerde yara iyileştirici ajan olarak tercih edilmektedir. Korneal epitel hücreler için destek görevi üstlenmektedir. Kollajen bariyerler korneal lezyonlarda oküler yüzeyin korunması amacı ile insan hekimliğinde uzun süredir kullanım alanına sahiptir. Dehidre korneal kollajen bariyer kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşmakta ve etkinliği ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır (Stoop, 1970; Chvapil ve ark, 1973; Aquavella ve ark,

1987; Mondino, 1991; Martin ve ark, 2019). Sunulan çalışma, korneal defektlerin onarımında erken dönemde (96 saat) tek başına kollajen bariyer kullanımının klasik sağaltıma göre daha pratik bir uygulama olarak ön görülmesi üzerine planlanmıştır.

Korneal yaraların sağaltımında bandaj lens kullanımı uzun süredir tercih edilen bir yöntemdir. Bu yöntemlerin en önemli avantajı kornea epiteline zarar veren sekonder göz kapağı anomalileri veya normal göz kırpmak gibi mekanik travmaları engellemesidir. Bu sayede hem ağrıyı azaltır hem de epitel dokunun adezyonunu artırır (Thoft, 1986). Hidrofilik bandaj lenslerin geliştirilmesiyle oksijen geçirgenliği eski versiyonlara göre artmıştır ancak yetersizdir. Normal açık bir gözde gözyaşı film tabakasında kısmi oksijen basıncı 155 mm Hg iken göz kapakları kapalıyken 40-50 mm Hg dir (Klyce ve Beuerman, 1988). Kullanılan lensler oksijen basıncını düşürerek epitelyal hipoksiye neden olur ve bu durum korneal neovaskülarizasyonla sonuçlanır (Poland ve Kaufman, 1988). Kollajen bariyerler ise kornea epitelinin metabolizması için yeterli oksijen geçirgenliği seviyesine sahiptir (Weissman ve Lee, 1988). Epitelyal veya stromal defektli olgularda hidrofilik lens kullanımında enfeksiyon potansiyel bir komplikasyondur. Kollajen bariyerlerin tek kullanımlık ve eriyebilir olması bu riski ortadan kaldırmaktadır (Aquavella ve ark, 1987; Klyce ve Beuerman, 1988; Poland ve Kaufman, 1988). Sunulan çalışmada, daha önce yapılan çalışmalar ve kontakt lens kullanımının tarihi süreci de dikkate alınarak kollajen bariyerin klasik sağaltım yöntemleri içerisindeki etkinliği araştırıldı. Bu amaçla tavşanlarda 6 mm çapında süperfisyal keratotomi gerçekleştirildi. Üç farklı sağaltım yönteminin kıyaslaması yapıldı. Farklı tip bariyerler için bildirilen komplikasyonlar ile kollajen bariyeri uygulaması sürecinde belirtilen görüşlere paralel olarak karşılaşılmadı.

Kollajen, biyouyumluluk-biyobozunurluk özelliği ve hücre kültüründe epitel hücreleri desteklemesi nedeniyle dermal yara iyileşmesinde çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Bu özellikleri göz önünde bulundurularak korneada kollajen bariyer olarak kullanılmaya başlanmıştır (Geggel ve ark, 1985). Kollajen bariyerler günümüzde cerrahi müdahale, travmatik veya non-travmatik korneal yaralarda oküler yüzeyin korunmasında kullanılmaktadır (Willoughby ve ark, 2002). Croix ve ark (2001), korneal ülserlerde tek başına keratotomi uygulanan kedilerde iyileşme oranının düşük olduğunu, süperfisyal debridman sonrası kollajen bariyer kullanıldığında iyileşme oranının arttığını belirtmiştir. Kollajen yara iyileşmesinin en önemli yapılarından birisidir ve doğal olarak ortaya çıkan proteazlar tarafından metabolize edilir (Stenzel ve ark, 1974). Saflaştırılmış kollajen, yanık sağaltımı da dahil olmak üzere çeşitli sağaltımlarda endikedir (Chvapil ve ark, 1973). Oftalmolojide punktal tıkaç (Freeman, 1975) ve eksternal yama olarak kullanılmıştır (Sheets

ve Wasserman, 1986). Geggel ve ark (1985), kollajen jelin korneal epitel hücrelerin in vitro büyümesi için çok iyi bir substrat olduğunu bildirmişlerdir. Mevcut çalışmada üç farklı yöntem uygulandı. Pakimetre ile kornea kalınlığı ölçüldü, uygulanan sağaltım modellerinin kornea kalınlığına olan etkileri izlendi. Sıfırinci gün ile 72. saate kadar olan sürede kalınlıkta artış olduğu, 96. saate kadar olan sürede de azalma olduğu saptandı. Bu gelişim kornea yaralarının iyileşme sürecine ilişkin bildirimler ile uyumlu idi. Çalışma süresince her üç yöntem kıyaslamasında kalınlık değişimine ilişkin önemli bir farklılığının olmadığı görüldü.

Kollajen bariyerler, skleral dokudan (domuz) veya dermis dokusundan (sığır) köken alan tip I ve tip III kollajen içerir. Üretim sırasında kullanılan ultraviyole ışığın süresine bağlı olarak kollajenin çapraz bağlanması farklı şekillerde olur; bu sayede 12, 24 ve 72 saatlik çözünme süreleriyle farklı ticari formları oluşturulmuştur (Willoughby ve ark, 2002). Katarakt operasyonu sonrası ve kornea yaralarının sağaltımında kornea re-epitelizasyonu için klinik olgularda kullanılmıştır. Bu olgularda sık kontroller ve istatistiksel analiz yapılmamasına rağmen klinik olarak hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve re-epitelizasyona katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Aquavella ve ark, 1987; Aquavella ve ark, 1988b; Poland ve Kaufman, 1988). Özellikle tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda epitel defektlerde ve keratotomi yaralarında re-epitelizasyonu arttırdığı, korneayı nemli tuttuğu, stromal yangıyı ve ödemi azalttığı görülmüştür. Keratosit kaybını sınırlandırarak ve potansiyel subepitelyal fibrozisi azaltarak stromal iyileşmeyi teşvik etmektedir (Willoughby ve ark, 2002). Çalışmada kollajen bariyer (Vet Shield, OASIS®) olarak 72 saatlik form tercih edildi. Burada lezyonun aktif olduğu dönem ve kornea epitelizasyonunun başlangıç süreci dikkate alındı. Yetmişiki ve 96. saatlerde kornea kalınlık ölçümleri ve floresein boya tutulum testleri ile uygulanan sağaltım modellerinin kornea lezyonunun toparlanma sürecine olan etkileri değerlendirildi. Hem 72. hemde 96. saat değerlerinde kornea kalınlık ölçümlerinde gruplar arasında fark gözlenmedi. Ancak floresein boya tutulum değerleri ile defekt alanı ölçümlerinde KB grubunda önemli oranda küçülme saptandı.

Kollajen lenslerin ilk örnekleri bullöz keratopatilerde rahatlık sağlamak ve radyal keratotomi sonrası iyileşmeyi arttırmak amacıyla kullanılmıştır (Fyodorov ve ark, 1985). Kollajen bariyerlerin ve terapötik kontak lenslerin mekanik korneal debrideman sonrası kullanımında etkinliği araştırılmıştır. Her ikisinin de bölgeye göç eden epitel hücreleri, göz kapağının mekanik hareketlerinden koruyarak epitel proliferasyonu desteklediği ortaya konulmuştur (Shaker ve ark, 1989; Frantz ve ark, 1989; Şimşek ve ark, 1996). Kollajen bariyerler sadece serum fizyolojikle ıslatılarak kullanılabilirdiği gibi uzun süreli ilaç salınım aracı olarak da kullanılabilirler. Antibiyotik, antifungal, antiviral, vitamin,

antienflamatuar, immunsupresif ve antikoagulan ajanlar ile kollajen bariyer ıslatılarak kullanılabilir (Friedberg ve ark, 1991; Nassaralla ve ark, 1995). Burada kollajen bariyerlerin direkt etkinliği araştırıldı. Bu nedenle sadece serum fizyolojik ile ıslatılmak sureti ile kornea üzerine yerleştirildi. Bu şekli ile kullanım etkinlik konusunda yeterli olduğunu gösterdi. Antibiyotik emdirmek sureti ile kullanımının başka bir çalışma konusu olabileceği dűřünüldü.

Floresein tutulumu dikkate alındığında başlangıçta lezyonlar FTS grubunda $32,129 \pm 1,58 \text{ mm}^2$ (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $31,41 \pm 1,33 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $29,01 \pm 0,92 \text{ mm}^2$ olarak belirlendi. Yetmişikinci saatte yapılan floresein testine göre lezyon alanları FTS grubunda $16,87 \pm 2,25 \text{ mm}^2$ (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $6,57 \pm 1,63 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $1,87 \pm 0,66 \text{ mm}^2$ olarak belirlendi. Yetmişikinci saatte ölçülen defekt alanlarının istatistiksel analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0,001$) tespit edildi. En büyük defekt alanının FTS grubunda olduğu saptandı. KB grubundaki lezyonun SA grubundaki lezyona göre daha küçük bir alana sahip olduğu tespit edildi. Doksanaltıncı saatte yapılan ölçümlerde ise kalan defekt alanları FTS grubunda $2,17 \pm 0,46 \text{ mm}^2$ (ortalama \pm standart hata), SA grubunda $1,97 \pm 0,48 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $0,42 \pm 0,18 \text{ mm}^2$ şeklinde ölçüldü. Gruplar arası farka bakıldığında, KB grubunda lezyon alanındaki azalma düzeyi FTS ve SA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Floresein boya tutulumu ile net bir şekilde iyileşme süreci gruplar arasında karşılaştırmalı olarak izlenebildi.

Kornea yaralarının iyileşmesi üzerine yapılan araştırmalarda floresein testi ile alınan fotoğrafların dijital ortamlardaki ölçümlerinde Image J programı tercih edilmiştir (Nagata ve ark, 2015; Abdel-Naby ve ark, 2017). Programın yaptığı hesaplamalar kalibre edilmiş ve sonuçları uluslararası değerlendirmelerde kabul görmüştür (Abramoff, 2004; Schneider ve ark, 2012). Mevcut çalışmada da literatürler göz önünde bulundurularak Image J programı tercih edildi. Kobalt mavisi ışık altında fotoğraflanan korneaların, floresein tutulumu gösteren alanlarının eperi Poligon işaretleme yöntemi ile işaretleterek mm^2 cinsinden ölçüldü ve kaydedildi. Piksellerin mm' ye dönüştürülebilmesi için fotoğraflarda cetvel kullanıldı. Her lmde cetvelin belirli boyu çizgisel metodla piksel olarak ölçülüp mm biriminden değer girilerek kalibrasyonu yapıldı. Kullanılan yöntem önemli ölçüde zaman almasına rağmen hata olasılığını düşürerek oldukça güvenilir ölçüm yapmayı sağladı.

Postoperatif 0, 72 ve 96. saatlerde alınan ölçümlerde tüm gruplarda kornea kalınlığında ilk ölçüme göre artış gözlenmiştir. Kornea kalınlığı 72. saat ölçümlerinde tüm gruplarda en yüksek düzeye ulaşmıştır ve 96 saatte tüm gruplarda 72. saate göre azalma söz konusudur. Uygulamayı izleyen ilk andan itibaren kalınlık artışı yapılan işleme reaksiyon

olarak normal bulunmuştur. Oluşturulan defektin doldurulması amacı ile hücrel yapılarıdaki değişim, kollajen fiberlerde büzülme, keratosit-fibrosit değişimi, kollajen üretimi sürecinde meydana gelen düzensiz organizasyona bağlı olarak korneada kalınlaşma meydana geldiği düşünülmektedir.

Kornea epitelinin iyileşme kapasitesi çok yüksektir. Korneada yaralanma oluştuktan hemen sonra hücrel yapılar açığa çıkar ve kısa süre içerisinde yarada birikir. Hasar gören hücreler birkaç dakika içinde kaybolur ve epitel katmanın yara kenarları keskin hatlarını kaybeder. İlk saat içinde kollajen fiberler büzülür ve yara kenarları belirsizleşir. Stromanın rejenerasyon yeteneği olmadığından kollajenöz skar dokusu veya hiperplastik epitel ile dolar ve stromada orta düzeyde şişkinlik oluşur. Stromal yaralarda avasküler iyileşmenin şekillendiği bilinmektedir. Keratositler fibrositlere dönüşerek mukopolisakkarit ile kollajen sentezine başlar. Tip II kollajen üretimi ve düzensiz organizasyonu korneal saydamlığın azalmasına neden olur. Yaralanmadan 24 saat kadar sonra mitozis aktif hale gelir. Epitel hücrelerin proliferasyonu 72. saate kadar devam eder ve korneal kalınlığın artmasına sebep olur, 3. günden itibaren kornea kalınlığı zamanla normale döner (Kuwabara ve ark, 1976; Kern, 1990; Barnett ve Crispin, 1998; Gelatt, 2013). Oltulu ve ark (2013), kornea epitelini kaldırdıktan sonra 0, 15 ve 30. dakikalarda pakimetre ile kornea kalınlığını ölçmüşlerdir. Ortalama pakimetrik değer, kornea epiteli kaldırıldıktan sonra 0, 15. ve 30. dakikalarda sırasıyla 410,38 µm, 435,56 µm ve 458,44µm olarak bildirilmiştir. Ubels ve ark (1982), kornea kalınlığını 12, 24, 48 ve 75. saatlerde ölçmüşlerdir. Epitel yara oluşturulduktan sonra kornea kalınlığında artış şekillenmiştir. Kornea kalınlığındaki artışın korneal yaraların iyileşme sürecinde meydana gelen hücrel değişimler sonucu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca KB grubunda ilk ölçümlerin ortalamasıyla 72. saatteki ölçümlerin ortalaması arasında 86 µm artış gözlenmiştir ve bu artış diğer gruplardan daha fazladır. Kullanılan kollajen bariyerler 72 saatliktir ve 96. saatteki ölçümlerde kornea kalınlığı azalmıştır. Ancak yine de ilk ölçüme oranlandığında sonuç olarak kornea kalınlığı artmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda 24 saat hidrojel kontakt lens kullanımının kornea kalınlığını % 4 oranında arttırırken, 24 saatlik kollajen korneal bariyerlerin kullanımının % 3 oranında arttırdığı belirlenmiştir (Ros ve ark, 1991). Literatür veriye uygun olarak kollajen bariyer kullanımı ile korneal kalınlık artmıştır; ancak bu artış analiz edildiğinde kollajen bariyer kullanılan grup ile kullanılmayan gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark söz konusu değildir. Korneal yara iyileşmesi sürecindeki artış ile kollajen bariyerin etkisi sonucu olan artışın birbirinden ayrılması için daha ayrıntılı bir çalışmaya gerek olduğu kanısına varılmıştır.

Shaker ve ark (1989), korneal yara iyileşmesi üzerine biri kontrol diğeri ise kollajen bariyer grubu olmak üzere 2 gruptan ve toplam 10 kediden oluşan bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada korneal yara ölçümlerine göre kollajen bariyer grubunda kontrol grubuna göre iyileşme daha hızlı bulunmuştur. Zamana göre gruplar arasında önemli bir fark bulunamamıştır. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada korneada 6 mm çapında korneal yara oluşturulmuştur. Kollajen bariyer ve kontrol grupları oluşturularak yara iyileşmesi kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda kollajen bariyer ile sağaltılan grupta, kontrol grubuna göre iyileşme önemli derecede ($P < 0,01$) hızlı bulunmuştur. Kollajen bariyer kullanılan grupta tamamen iyileşme (73,96 saat) kontrol grubuna (83,41 saat) göre daha erken gözlenmiştir (Frantz ve ark, 1989). Kronik bilateral ülserli bir tavşanda yapılan çalışmada kollajen bariyer kullanımı oldukça başarılı sonuç vermiştir (Eshar ve ark, 2011).

Sunulan tezde, çalışma süresi boyunca FTS grubunda günde 4 kez, SA grubunda ise günde toplam 6 kez damla damlatıldı. Uygulama sırasında bir yardımcı tarafından zapt-ı rapta gerek duyuldu. Hayvanlar her uygulamada biraz daha huysuz davranmaya başladılar. FTS ve SA grupları zaman ve işgücü gerektirdi. KB grubu herhangi bir ekstra uygulaması olmadığı için damla uygulanan gruplara göre uygulama kolaylığı ve zamandan tasarruf sağladı. Ayrıca KB grubundaki tavşanlarda yapılan görme testi, yeme ve suya kolayca ulaşmaları ile görüşün engellenmediği belirlendi.

Çalışmada yapılan defekt alanı ölçümlerine göre iyileşmenin KB grubunda diğer gruplara oranla önemli derece hızlı olduğu ortaya konmuştur (Tablo 6). Zamana göre de gruplar arasında iyileşme düzeyi incelendiğinde en fazla iyileşme KB grubunda olmuştur (Tablo 8). FTS grubunda 96. saatte yapılan ölçümlerde floresein testi negatif olmasına rağmen korneada opasite kaldığı açıkça görülmektedir. Kollajen bariyerin korneal iyileşmede üstün olduğu açıkça görülmektedir. Göz kapağının hareketlerinin re-epitelizasyon üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir. FTS ve SA grubunda göz kapağının mekanik etkileri devam ederken KB grubunda bu engellenmektedir. Kollajen bariyerlerin epitel göçüne engel olmaması, korneayı nemli tutması, keratosit kaybını azaltması ve subepitelyal fibrozisi azaltması ile stromal iyileşmeye destek olması gibi özellikleri ile iyileşmeyi hızlandırdığı görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Deneysel model göz çalışmaları için ideal denek olarak bilinen tavşanlarda deri punch biyopsi materyali ve Alger brush kullanımı ile başarılı, hızlı ve ucuz bir şekilde kornea hasarı meydana getirilebileceği belirlendi.

2. Kornea hasarlarının sağaltımında, kollajen bariyerin siprofloksasin-asetilsistein kombinasyonuna göre daha hızlı ve daha başarılı bir iyileşme süreci sağladığı saptandı. Yetmişikinci saatte yapılan ölçümlerde floresein boya tutulumu gösteren defekt alanları FTS grubunda $16,87 \pm 2,25 \text{ mm}^2$, SA grubunda $6,57 \pm 1,63 \text{ mm}^2$ olarak tespit edilirken KB grubunda $1,87 \pm 0,66 \text{ mm}^2$ olarak tespit edildi. Doksanaltıncı saatte yapılan ölçümlerde ise FTS grubunda $2,17 \pm 0,46 \text{ mm}^2$, SA grubunda $1,97 \pm 0,48 \text{ mm}^2$ ve KB grubunda $0,42 \pm 0,18 \text{ mm}^2$ şeklinde ölçüldü. Kalan defekt alanlarınının 72. ve 96. saatte yapılan ölçümlerinde, gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0,001$).

3. Kollajen bariyerlerin, epitel ve stromal iyileşmeyi teşvik etmesi, lökositler ve bakterilerden üretilen kollajenlerin nötralizasyonunu sağlaması, korneal yangı ve ödemi azaltması, uzun süreli ilaç salınım aracı olarak kullanılabilmesi ile korneal yara ve ülserasyonlarda etkin bir sağaltım aracı olarak ülkemizde de değerlendirilebileceği düşünüldü.

4. Uzun süreli kollajen bariyerin hekim tarafından pratik bir şekilde uygulanabiliyor olması hem hekimleri hem de hasta sahiplerini sık, tekrarlı göz damlası uygulamasından kurtarmaktadır. Kornea ülseri/yarası olgularında günde 5-6 kez göz damlası damlatmak gerekmektedir, bunun mümkün olmadığı, özellikle agresif veya sahibi gün boyu evde olamayan hayvanlarda kollajen bariyerin pratik ve etkili bir sağaltım aracı olarak önerilebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

Abdel-Naby W, Cole B, Liu A, Liu J, Wan P, Schreiner R., Infanger DW, Paulson NB, Lawrence BD and Rosenblatt M I. Treatment with solubilized Silk-Derived Protein (SDP) enhances rabbit corneal epithelial wound healing. *Public Library of Science One* 2017, 12(11), 1-15, e0188154.

Abramoff MD, Magalhaes PJ, Ram SJ. "Image Processing with ImageJ". *Biophotonics International* 2004, 11(7), 36-42.

Absolon MJ, Brown CA. Acetylcysteine in Keratoconjunctivitis sicca. *British Journal of Ophthalmology* 1968, 52, 310-316.

Akın F, Samsar E. Göz Hastalıkları, Medipres Matbaacılık, Ankara, 2005,135-166.

Allemann N, Chamon W, Silverman RH, Azar DT, Reinstein DZ, Stark WJ, Coleman DJ. High-frequency ultrasound quantitative analysis of corneal scarring following excimer laser keratectomy. *Archives Of Ophthalmology* 1993, 111 (7), 937-968.

Aquavella JV, del Cerro M, Musco PS, Ueda S, and DePaolis MD. The effect of a collagen bandage lens on corneal wound healing: A preliminary report. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 1987, 18, 570-573.

Aquavella JV, Musco PS, Ueda S, LoCascio JA. Therapeutic applications of a collagen bandage lens: A preliminary report. *The official journal of the Contact Lens Association of Ophthalmologists* 1988, 14, 47-50 a.

Aquavella JV, Ruffini JJ, Lo Cascio JA. Use of collagen shields as a surgical adjunct. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1988, 14, 492-495 b.

Arıcı MK, Topalkara A, Güler C. İyileşmeyen Kornea Epitel Defektlerinde Kollajen Bandaj Lens Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology* 1998, 7(4), 273-275.

Ashton N, Cook C. Mechanism of corneal vascularization. *The British Journal of Ophthalmology* 1953, 37, 4, 193-209.

Atiba A, Wasfy T, Abdo W, Ghoneim A, Kamal T, Shukry M. Aloe vera gel facilitates re-epithelialization of corneal alkali burn in normal and diabetic rats. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)* 2015, 9, 2019-2026.

Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing (an American Ophthalmological Society thesis). *Transactions of the American Ophthalmological Society* 2006, 104, 264-302.

Barnett KC, Crispin SM. Cornea. *Feline Ophthalmology*. W. B.Sauders Company Ltd. P. 1998, 83-104.

Barros PS, Safatle AM, Godoy CA, Souza MS, Barros LF, Brooks DE. Amniotic membrane transplantation for the reconstruction of the ocular surface in three cases. *Veterinary Ophthalmology* 2005, 8(3), 189-192.

Bentley E, Abrams GA, Covitz, D, Cook CS, Fischer CA, Hacker D, Stuhr CM, Reid TW, Murphy CJ. Morphology and immunohistochemistry of spontaneous chronic corneal epithelial defects (SCCED) in dogs. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2001, 42, 2262–2269.

Braus BK, Riedler D, Tichy A, Spergser J, Schwendenwein I. The effects of two different types of bandage contact lenses on the healthy canine eye. *Veterinary Ophthalmology* 2018, 21(5), 477-486.

Brunelli ATJ, Vincenti FAM, Oria A, Campos CF, Dorianeto FA, Laus JL. Excision of Sclerocorneal Limbus in Dogs and Resulting Clinical Events. Study of an Clinical Model. *Brazilian Journal of Veterinary and Animal Science* 2006, 58(1), 52-58.

Cameron JA, Antonios SR, Cotter JB, Habash NR. Endophthalmitis from contaminated donor corneas following penetrating keratoplasty. *Archives Of Ophthalmology* 1991, 105, 54-59.

Carlson EC, Wang IJ, Liu CY, Brannan P, Kao CW, Kao WW. Altered KSPG expression by keratocytes following corneal injury. *Molecular Vision* 2003, 9, 615–623.

Catalanotti P, Lanza M, Del Prete A, Lucido M, Catania MR, Gallè F, Boggia D, Perfetto B, Rossano F. Slime producing *Staphylococcus epidermidis* in acute bacterial conjunctivitis in soft contact-lens wearers. *New Microbiologica* 2005, 28(4), 345-54.

Chalam KV, Ambati BK, Beaver HA, Grover S, Levine LM, Wells T, Isbey EK. Basic and Clinical Science Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology, 2011-2012. *American Academy of Ophthalmology* 2011, 30-38.

Champagne E, Munger R. Multiple punctate keratotomy for the treatment of recurrent epithelial erosions in dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1992, 28, 213-216.

Chan T, Payor S, Holden BA. Corneal thickness profiles in rabbits using an ultrasonic pachometer. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1983, 24(10), 1408-1410.

Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Current Opinion in Ophthalmology* 2001, 12(4), 242-9.

Chaudhry NA, Flynn Jr HW, Murray TG, Tabandeh H, Mello Jr MO, Miller D. Emerging ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *American Journal of Ophthalmology* 1999, 128(4), 509-510.

Chavkin M, Riis R, Scherlie P. Management of a persistent corneal erosion in a Boxer dog. *The Cornell Veterinarian* 1990, 80,347-356.

Choi US, Labelle P, Kim S, Kim J, Cha J, Lee KC, Lee HB, Kim NS, Kim MS. Successful treatment of an unusually large corneal epithelial inclusion cyst using equine amniotic membrane in a dog. *Veterinary ophthalmology* 2010, 13(2), 122-125.

Chvapil M, Kroenthal R, VanWinkle W. Medical and surgical applications of collagen. *International Review of Connective Tissue Research* 1973, 6, 1-61.

Cogan DG. Corneal vascularization. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1962, 1,(2), 253-261.

Coskun M, Altintas AG, Anayol MA, Raza S, Celikbilek N, Simsek S. Evaluation of efficacy of topical povidone-iodine and different types of fluoroquinolones in the sterilization

of bacterial flora on the conjunctiva. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2011, 27, 589-592.

Costagliola C, Romano V, Forbice E, Angi M, Pascotto A, Boccia T, Semeraro F. Corneal oedema and its medical treatment. *Clinical and Experimental Optometry* 2013, 96(6), 529-535.

Croix NCL, Woerdh AVD, Olivero DK. Nonhealing corneal ulcers in cats: 29 cases (1991–1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2001, 218(5), 733-735.

de Kaspar HM, Koss MJ, He L, Blumenkranz MS, Ta CN. Antibiotic Susceptibility of Preoperative Normal Conjunctival Bacteria. *American Journal of Ophthalmology* 2005, 139, 730-733.

de Melo Dias ML, Mortari AC. Unilateral Idiopathic Sensory Trigeminal Nerve Paralysis in a Dog. *Acta Scientiae Veterinariae* 2017, 45, 1-4.

Dohlman CH, Cade F, Pfister R. Chemical burns to the eye: paradigm shifts in treatment. *Cornea* 2011. 30(6), 613-614.

Donn A, Maurice DM, Mills NL. The active transport of sodium across the corneal epithelium in the rabbit. *Transactions of The New York Academy of Sciences* 1959, 578–581.

Dua HS, Forrester JV. Clinical patterns of corneal epithelial wound healing. *American Journal of Ophthalmology* 1987, 104, 481-489.

Dua S, Gomes JAP. Corneal Epithelial Wound Healing. *British Journal of Ophthalmology* 1994, 78, 401-408

Ermis SS, Aktepe OC, Inan UU, Ozturk F, Altindis M. Effect of topical dexamethasone and ciprofloxacin on bacterial flora of healthy conjunctiva. *Eye* 2004, 18, 249-252.

Eshar D, Wyre NR, Schoster JV. Use of collagen shields for treatment of chronic bilateral corneal ulcers in a pet rabbit. *Journal of Small Animal Practice* 2011, 52(7), 380-383.

Fan TJ, Zhao J, Hu XZ, Ma XY, Zhang WB, Yang CZ. Therapeutic efficiency of tissue-engineered human corneal endothelium transplants on rabbit primary corneal endotheliopathy. *Journal of Zhejiang University Science B* 2011, 12(6), 492-498.

Fernandes M, Sangwan VS, Rao SK, Basti S, Sridhar MS, Bansal AK, Dua HS. Limbal Stem Cell Transplantation. *Indian Journal of Ophthalmology* 2004 52(1): 5-22.

Frantz JM, Dupuy BM, Kaufman HE, Beuerman, RW. The effect of collagen shields on epithelial wound healing in rabbits. *American Journal of Ophthalmology* 1989, 108(5), 524-528.

Freeman JIM. The punctum plug: Evaluation of a new treatment for the dry eye. *Transactions. Section on Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology* 1975, 79, 874-879.

Friedberg ML, Pleyer U, Mondino BJ. Device drug delivery to the eye. *Ophthalmology* 1991, 98, 725-732

Fu Y, Fan X, Chen P, Shao C, Lu W. Reconstruction of a tissue-engineered cornea with porcine corneal acellular matrix as the scaffold. *Cells Tissues Organs.* 2010, 191(3), 193-202.

Fyodorov SN, Moroz ZI, and Kramskaya ZI. Complex medical treatment of endothelial epithelial corneal dystrophy with the use of therapeutic collagen bandages. *Vestnik Oftalmologii* 1985, 101, 33-36.

Galperin G, Berra M, Tau J, Boscaro G, Zarate J, Berra A. Treatment of fungal keratitis from *Fusarium* infection by corneal cross-linking. *Cornea* 2012, 31(2), 176-180.

Gassett AR, Kaufman HE. Therapeutic uses of hydrophilic contact lenses. *American Journal of Ophthalmology* 1970, 69, 252-259.

Geggel HS, Friend J, Thoft RA. Collagen gel for ocular surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1985,26, 901-905.

Gelatt KN, Gelatt JP, Plummer C. Veterinary Ophthalmic Surgery-E-Book. Elsevier Health Sciences 2011, 191-236.

Gelatt KN, Gilger C, Kern TJ. Veterinary Ophthalmology. Two Volume Set. John Wiley & Sons 2013, 330-1049.

Gelender H, Rettich C. Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* corneal ulcers. *Cornea* 1984, 3, 21-26.

Gemensky-Metzler, AJ, Wilkie DA, Kowalski JJ, Schmall LM, Willis AM, Yamagata M. Changes in bacterial and fungal ocular flora of clinically normal horses following experimental application of topical antimicrobial or antimicrobial- corticosteroid ophthalmic preparations. *American Journal of Veterinary Research* 2005, 66, 800-811.

Gökçe P. Karnivorlarda (köpek ve kedi) ulkus kornea olgularının sağaltımında subkonjunktival alfa-kimotripsin enzimi uygulamaları. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* 1989, 36, 704-721.

Günay C, Sağlıyan A, Yaman M. Köpeklerde deneysel olarak oluşturulan korneal defektlerin sağaltımında asetilsisteinin etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi* 2005, 19(2), 151-156.

Haghkhah M, Sarchahi AA, Molazem M. Conjunctival flora in normal dogs. *Online Journal of Veterinary Research* 2005, 9, 79-83.

Hendrix D, Ward D, Barnhill M. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. *American Journal of Veterinary Research* 2001, 62, 1664-1669.

Hodson SA, Sherrard ES. The specular microscope: its impact on laboratory and clinical studies of the cornea. *Eye* 1988, 81-97.

Honda N, Mimura T, Usui T, Amano S. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty using cultured corneal endothelial cells in a rabbit model. *Archives of Ophthalmology* 2009, 127(10), 1321-1326.

Ikeda N, Hayasaka S, Hayasaka Y, Watanabe K. Alkali burns of the eye: effect of immediate copious irrigation with tap water on their severity. *Ophthalmologica* 2006, 220(4), 225-228.

Iwamoto S, Koga T, Ohba M, Okuno T, Koike M, Murakami A, Matsuda A, Yokomizo T. Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B 4 receptor 2. *Scientific Reports* 2017, 7(1), 13267.

İrkeç MK. Gözyaşı tabakasının yapısı, biyokimyası, immünolojisi ve kontakt lensler. *Oftalmoloji* 1994, 1, 18-20.

Jester JV, Lee YG, Li J, Chakravarti S, Paul J, Petroll W, Cavanagh HD. Measurement of corneal sublayer thickness and transparency in transgenic mice with altered corneal clarity using in vivo confocal microscopy. *Vision Research* 2001, 41, 1283–1290.

Jirsova K. Light and Specular Microscopy of the Cornea. Springer International Publishing, 2017, 1-13.

John LU, Edelhauser H, Sha D. Measurement of corneal epithelial healing rates and corneal thickness for evaluation of ocular toxicity of chemical substances. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology* 1982, 1(2), 133-145.

Kanao S, Kouzuki S, Tsuruno M, Enomoto H, Kuwahara H, Yamane Y. Clinical application of 3% N-acetylcysteine collyrium on canine corneal diseases. *Journal of the Japan Veterinary Medical Association* 1993, 46(6), 487-491.

Kaye GI, Pappas GD. The fine structure of the rabbit cornea and the uptake and transport of colloidal particles by the cornea in vivo. *The Journal of Cell Biology* 1962, 12, 457-479.

Kazdan L. The use of contact lenses for the optical correction of conical cornea. *Canadian Medical Association Journal* 1931, 25, 663-665.

Kern TJ. Ulcerative Keratitis. *The Veterinary Clinics Of North America; Small Animal Practice* 1990, 20(3) 643-665.

Kirschner S, Brazzell R, Stern M, Brazzell RK, Baird L. The use of topical epidermal growth factor for treatment of non-healing corneal erosions in dogs. *The Journal of the American Animal Hospital Association* 1991, 27, 449-452.

Kirschner S. Persistent corneal ulcers, what to do when ulcers won't heal. *The Veterinary Clinics Of North America; Small Animal Practice* 1990, 20, 627-642.

Klyce FD, Beuerman RW. Structure and function of the cornea. In: The cornea, Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). New York, Churchill Livingstone, 1988, s 3-54.

- Klyce SD.** Structure and function of the cornea. *The cornea* 1988, 3-34.
- Kowalski RP, Dhaliwal DK, Karenchak LM, Romanowski EG, Mah FS, Ritterband DC, Gordon JY.** Gatifloxacin and Moxifloxacin: An in vitro susceptibility comparison to Levofloxacin, Ciprofloxacin, and Ofloxacin using bacterial keratitis isolates. *American journal of ophthalmology* 2003, 136(3), 500-505.
- Kubota M and Fagerholm P.** Corneal alkali burn in the rabbit. Water balance, healing and transparency. *Acta Ophthalmologica* 1991, 69, 635-640.
- Kudirkiene E, Žilinskas H, Šiugždaite J.** Microbial flora of the dog eyes. *Veterinarija Ir Zootechnika* 2006, 34, 18-21.
- Kuhns E.** Complicated ulcerative keratitis in a Boxer. *Modern Veterinary Practice* 1976, 57, 36-38.
- Kuwabara T, Perkins DG, Cogan DG.** Sliding of the epithelium in experimental corneal wounds. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1976, 15(1), 4-14.
- Kuwano M, Horibe Y, Kawashima Y.** Effect of collagen cross-linking in collagen corneal shields on ocular drug delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 1997, 13, 31-40
- Kymionis GD, Yoo SH, Diakonis VF, Grentzelos MA, Naoumidi I, Pallikaris IG.** Automated donor tissue preparation for descemet membrane automated endothelial keratoplasty (DMAEK): an experimental study. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2011, 42(2), 158–61.
- Lai JY, Chen KH, Hsiue GH.** Tissue-engineered human corneal endothelial cell sheet transplantation in a rabbit model using functional biomaterials. *Transplantation* 2007, 84(10), 1222-1232.
- Lassaline M.E, Brooks DE, Ollivier FJ, Komaromy AM, Kallberg ME, Gelatt KN.** Equine amniotic membrane transplantation for corneal ulceration and keratomalacia in three horses. *Veterinary Ophthalmology* 2005, 8, 311-317.

- Leonardi A, Papa V, Fregona I, Russo P, De Franchis G, Milazzo G.** In vitro effects of fluoroquinolone and aminoglycoside antibiotics on human keratocytes. *Cornea* 2006, 25(1), 85-90.
- Lesar TS, Fiscella RG.** Antimicrobial drug delivery to the eye. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985, 19(9), 642-654.
- Lubeck D, Greene JS.** Corneal injuries. *Seminars in Ophthalmology* 1990, 5(2), 61-73.
- Maggs D, Miller P, Ofri R.** Slatter's Fundamentals of Veterinary Ophthalmology (6 th ed), Elsevier Health Sciences, 2017, 33-215.
- Malmasi A, Selk Ghaffari M, Sadeghi-Hashjin G, Davoodi M, Capiou E, Sharifian Fard M, Ahadinejad S, Bahonar A.** The effects of topical chloramphenicol and ciprofloxacin on conjunctival bacterial flora of healthy dogs. *Iranian Journal of Veterinary Medicine* 2015, 9(1), 27-31.
- Marmer RH.** Therapeutic and protective properties of the corneal collagen shield. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 1988, 14(5), 496-499.
- Marsich MW, Ilimore MA.** The repeatability of corneal thickness measures. *Cornea* 2000, 19, 792-795.
- Martin C L, Pickett JP, Spiess B M.** Ophthalmic Disease In Veterinary Medicine (2 nd ed), CRC Press/Taylor & Francis Group, New York, 2019, 315-409.
- McDonald PJ, Watson ADJ.** Microbial flora of normal canine conjunctivae. *Journal of Small Animal Practice* 1978, 17, 809-812.
- Miller D, Alfonso EC.** Comparative in vitro activity of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin against ocular streptococcal isolates. *Cornea* 2004, 23(3), 289-293.
- Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, Yanagi Y, Usui T, Ono K, Araie M, Amano S.** Sphere therapy for corneal endothelium deficiency in a rabbit model. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2005,46(9), 3128-3135.
- Mondino BJ.** Collagen shields. *American Journal of Ophthalmology* 1991, 112, 587-590.

Morgan R, Bachrach A, Ogilvie G. An evaluation of soft contact usage in the dog and cat. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1984, 20, 885-888.

Nagata M, Nakamura T, Hata Y, Yamaguchi S, Kaku T, Kinoshita S. JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. *Scientific Reports* 2015, 5, 14776.

Nakamura Y, Nakamura T, Tarui, T, Inoue J, Kinoshita S. Functional role of PPAR δ in corneal epithelial wound healing. *The American Journal Of Pathology* 2012, 180(2), 583-598.

Nassaralla BA, Szerenyi K, Pinheiro MN, Wee WR, Nigam A, McDonnell PJ. Prevention of keratocyte loss after deepithelialization in rabbits. *Archives of Ophthalmology* 1995, 113, 506-511.

Nevile JC, Hurn SD, Turner AG. Keratomycosis in five dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2016, 19(5), 432-438.

Nishida T, Saika S, Morishige N. Basic Science: Cornea, Sclera, and Ocular Adnexa Anatomy, Biochemistry, Physiology, and Biomechanics. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, (eds). *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. China: Elsevier Mosby, 2017, s 3-26.

Ollivier FJ. Bacterial corneal diseases in dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 2003, 18, 193-198

Oltulu R, Satirtav G, Donbaloglu M, Kerimoglu H, Özkagnici A, Karaibrahimoglu A. Intraoperative corneal thickness monitoring during corneal collagen cross-linking with isotonic riboflavin solution with and without dextran. *Cornea* 2014, 33(11), 1164-1167.

Paxton G. The fitting of contact lenses. *British Journal of Ophthalmology* 1931, 15, 603-604.

Peiffer R, Gelatt K, Gwin R. Superficial keratectomy in the management of indolent ulcers of the Boxer cornea. *Canine Practice* 1976, 3, 31-33.

Philipp W, Göttinger W. Leukocyte adhesion molecules in diseased corneas. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1993, 34, 2449-2459.

Pickett P. Treating persistent corneal erosions with a crosshatch keratotomy technique. *Veterinary Medicine* 1995, 90, 561-572.

Pirouzian A, Ly H, Holz H, Sudesh RS, Chuck RS. Fibrin-glue assisted multilayered amniotic membrane transplantation in surgical management of pediatric corneal limbal dermoid: a novel approach. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011, 249(2), 261-265.

Poland DE and Kaufman HE. Clinical uses of collagen shields. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1988, 14,489-491.

Prado MR, Brito EHS, Girao MD, Sidrim JJC, Rocha MFG. Identification and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from corneal ulcers of dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia* 2006, 58, 1024-1029.

Prado MR, Rocha MF, Brito EH, Girão MD, Monteiro AJ, Teixeira MF, Sidrim JJC. Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Veterinary Ophthalmology* 2005, 8, 33-37.

Prince J H. The rabbit in eye research. CC Thomas, Springfield, 1964, 86-139.

Renard G, Bennani MD, Lutaj P, Richard C, Triquand C. Comparative study of a collagen corneal shield and a subconjunctival injection at the end of cataract surgery. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 1993, 19, 48-51.

Robin JB, Keys CL, Kaminski LA, Viana MAG. The effect of collagen shields on rabbit corneal reepithelialization after chemical debridement. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1990, 31(7), 1294-1300.

Ros FE, Tjil JW, Faber JA. Bandage lenses: collagen shield vs. hydrogel lens. *The CLAO journal: official publication of the Contact Lens Association of Ophthalmologists, Inc* 1991, 17,3, 187-190.

Rubinstein MP. Disposable contact lenses as therapeutic devices. *Journal of the British Contact Lens Association* 1995, 18, 95-97.

Rubinstein MP. Applications of contact lens devices in the management of corneal disease. *Eye* 2003, 17, 872-876.

Sansom J, Blunden T. Calcareous degeneration of the canine cornea. *Veterinary Ophthalmology* 2010, 13, 238-243.

Scagliotti RH. Tarsconjunctival island graft for the treatment of deep corneal ulcers, desmetocoeles, and perforations in 35 dogs and 6 cats. *Seminars In Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 1988, 69.

Schmidt GM, Blanchard GL, Keller WF. The use of hydrophilic contact lenses in corneal diseases of the dog and cat: a preliminary report. *Journal of Small Animal Practice* 1977, 18, 773-777

Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods* 2012, 9, 671-675.

Schulz D, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. In vivo pachymetry in normal eyes of rats, mice and rabbits with the optical low coherence reflectometer. *Vision Research* 2003, 43(6), 723-728.

Seitz B, Hayashi S, Wee WR, LaBree L, McDonnell PJ. In vitro effects of aminoglycosides and fluoroquinolones on keratocytes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1996, 37(4), 656-665.

Shaker GJ, Ueda S, LoCascio JA, Aquavella JV. Effect of a collagen shield on cat corneal epithelial wound healing. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1989, 30(7), 1565-1568.

Sharma S. Antibiotic resistance in ocular bacterial pathogens. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2011, 29(3), 218.

Sheets JH and Wasserman EL. The collagen eye patch: A preliminary report. *Annals of Ophthalmology* 1986, 18, 297-300.

Simonazzi B, Castania M, Bosco V, Giudice C, Rondena M. A case of multiple unilateral corneal epithelial inclusion cysts in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 2009, 50, 373-376.

Slatter D, Dietrich U. Cornea and Sclera. In: *Textbook of Small Animal Surgery* (2 nd Ed), Douglas Slatter (ed), W.B. Saunders Company, United Kingdom, 2002, s 1368-1396.

Slatter, D. *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology* (2 nd Ed), Linda Mills (ed) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990, 257-303.

Snyder-Perlmutter LS, Katz HR, Melia M. Effect of topical ciprofloxacin 0.3% and ofloxacin 0.3% on the reduction of bacterial flora on the human conjunctiva. *Journal of Cataract and Refractive Surgery* 2000, 26, 1620-1625.

Stenzel KH, Miyata T, Rubin AL. Collagen as a biomaterial. *Annual review of biophysics and Bioengineering* 1974, 3, 231-253.

Stoop JW. Treatment of pressure sores in paraplegic patients with animal collagen. *The Journal Paraplegia* 1970, 8, 177.

Şaroğlu M. Kedi ve Köpek Göz Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2013, 139-190.

Şimşek NA, Ay GM, Tugal-Tutkun I, Başar D, Bilgin LK. An experimental study on the effect of collagen shields and therapeutic contact lenses on corneal wound healing. *Cornea* 1996, 15(6), 612-616.

Takiyama N, Terasaki E, Uechi M. Corneal squamous cell carcinoma in two dogs. *Veterinary Ophthalmology* 2010, 13(4), 266-269.

Thoft RA, Friend J, Murphy HS. Ocular surface epithelium and corneal vascularization in rabbits. I. The role of wounding. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1979, 18(1), 85-92.

Thoft RA. Therapeutic soft contact lenses. *International Ophthalmology Clinics* 1986, 26, 83-90.

Tolar EL, Hendrix DV, Rohrbach BW, Plummer CE, Brooks DE, Gelatt KN. Evaluation of clinical characteristics and bacterial isolates in dogs with bacterial keratitis: 97 cases (1993–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2006, 228(1), 80-85.

Ubels JL, Edelhauser HF, Austin KH. A comparison of healing of corneal epithelial wounds stained with fluorescein or Richardson's stain. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1982, 23(1), 127-131.

Von BG. Corneal thickness, its measurement and changes. *American Journal of Ophthalmology* 1956, 42, 251-266.

Waring GO III, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*, 1982, 89(6), 531-590.

Watson PG, Young RD. Scleral structure, organisation and disease. A review. *Experimental Eye Research* 2004,78, 609-23.

Wedge CI, Rootman DS. Collagen shields: efficacy, safety and comfort in the treatment of human traumatic corneal abrasion and effect on vision in healthy eyes. *Canadian Journal of Ophthalmology* 1992, 27, 295-298

Weissman BA and Lee DA. Oxygen transmissibility, thickness and water content of three types of collagen shields. *Archives of Ophthalmology* 1988, 106, 1706-1708.

Wilkie DA, Whittaker C. Surgery of the cornea. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 1997, 27(5), 1067-1107.

Willoughby CE, Batterbury M, Kaye SB. Collagen corneal shields. *Survey of Ophthalmology* 2002, 47(2), 174-182.

EK (ADÜ HADYЕК Kararı)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK
KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın, 26/03/2019

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2019 Yılı III. Oturum
Sayı : 64583101/2019/028
Proje Başlığı : Kornea yaralarında dehidre korneal kollajen bariyerlerinin (Vet Shield OASİS) etkinliğinin araştırılması: Deneysel tavşan modeli.
Proje Yürütücüsü : Ali BELGE
Proje Ekibi : Büşra KİBAR KURT

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

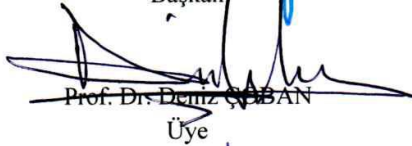
Hayvan Çalışması
İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

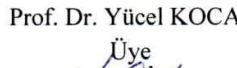
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

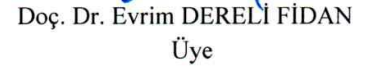

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan

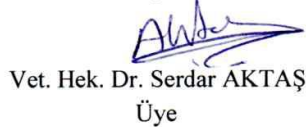

Prof. Dr. Turhan DOST
Başkan Yardımcısı

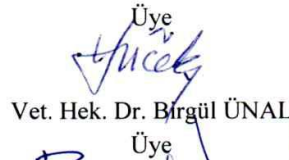

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye


Prof. Dr. Deniz ÇİBAN
Üye


Prof. Dr. Yücel KOCA
Üye


Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN
Üye


Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Üye


Vet. Hek. Dr. Birgül ÜNAL
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Yurdagül ALTINBAŞ
Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Kibar Kurt, Büşra
Uyruk : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum yeri ve tarihi : Ankara 11.03.1988
Telefon : 05326085391
E-mail : busra.kibar@adu.edu.tr
Yabancı Dil : İngilizce (YDS: 82,5)

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi	01.07.2011
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi / Cerrahi Anabilim Dalı	Devam Ediyor

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

Başbakanlık Bursu. 2006-2011 Lisans

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2013-	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı	Araş. Gör.

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

- Yaygınül R, Kılıç N, Kibar B.** Surgical treatment of a mandibular symphyseal fracture in a calf using a continuous wire-loop technique: a case report. Veterinární Medicína, 2018, 63(No. 5), 248-250., Doi: 10.17221/119/2017-VETMED (Yayın No: 4569108)
- Kılıç N, Kibar B.** Investigation of levels of some cardiac biomarkers and serum haematological parameters in calves with congenital intestinal atresia. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 201832(2), 81-86. (Yayın No: 4331645)
- Erdoğan Güneş, Kılıç Nuh, Beceriklisoy Hakkı Bülent, Uçar Eyyüp Hakan, Akkuş Tuğra, Peker Cevdet, Kibar Büşra.** The Effects of Preanesthetic Sildenafil Citrate Usage on

Feto-Maternal Circulation in Pregnant Rabbits. REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS, 2018, 53(Supp 2), 130-130. (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 4709431)

4. **Erdoğan G, Kılıç N, Beceriklisoy HB, Uçar EH, Akkuş T, Peker C, Kibar B.** The effect of preanesthetic Sildenafil citrate usage on feto-maternal circulation in pregnant rabbits. REPRODUCTION IN DOMESTIC ANIMALS 2018 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Özet) (Yayın No: 4694027)

5. **Yaygınül R, Kibar B, Süner İ, Belge A.** Pectus excavatum in a cat a case report. Veterinární Medicína 2016, 61, 7, 409-411., Doi: 10.17221/285/2015-VETMED (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Vaka Takdimi) (Yayın No: 2883130)

6. **Erdoğan G, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Akkuş T.** Köpekte Nadir Görülen Bir Postpartum Dönem Komplikasyonu Vaginal Eviserasyon. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2016, 22(2), 315-318., Doi: 10.9775/kvfd.2015.14373 (Uluslararası) (Hakemli) (MAKALE Vaka Takdimi) (Yayın No: 2457549)

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. **Kılıç N, Kozacı LD, Kibar B, Bilgen Şen Z, Bellek CG, Bulut O.** Effect(s) of Long-Term Anaesthesia Induced by Isoflurane, Sevoflurane, Propofol-Fentanyl, Medetomidin-Midazolam Ketamine or Xylazine-Ketamine Combinations on the Acute Phase Proteins and Cardiac Troponin Levels in Rabbits. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi, 2018, 32(1), 7-12. (Kontrol No: 4227498)

2. **Şen İ, Sağlam M, Kibar B.** Kedilerde karşılaşılan radius ulna kırığının sağaltım sonuçlarının klinik ve radyolojik değerlendirilmesi. Vet Hek Der Dergisi, 2015, 86(2), 25-33. (Kontrol No: 2457051)

3. **Şen İ, Sağlam M, Kibar B.** Köpeklerde karşılaşılan radius ulna kırığının sağaltım sonuçlarının klinik ve radyolojik değerlendirilmesi. Vet Hekim Der Dergisi 2015, 86(1), 1-9. (Kontrol No: 2457197)

2. PROJELER

1. Sağlıklı Gebe Tavşanlarda Ketamin-Medetomidine ve Propofol Anestezi Öncesi Uygulanan Sildenafil Sitratın Föto Maternal Dolaşım ve Kardiyopulmoner Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi, Araştırmacı: Uçar Eyyüp Hakan, Araştırmacı: Kibar Büşra, Yürütücü: Erdoğan

Güneş, Araştırmacı: Kılıç Nuh, Araştırmacı: Peker Cevdet, Araştırmacı: Akkuş Tuğra, Araştırmacı: Beceriklisoy Hakkı Bülent, , 27/04/2015 - 20/08/2018 (ULUSAL)

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

1. **Yayingül R, Kibar B, Kılıç N, Akdoğan C.** Repair of an Oronasal Fistule using rotational flap technique. II International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics 2017 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3987895)
2. **Bulut O, Bilgen Şen Z, Kibar B, Bozkan Z, Yayingül R, Langer AH, Uçman G, Sarierler M, Belge A.** Adnan Menderes Veteriner Fakültesi Cerrahi Küçük Hayvan Kliniğine Getirilen Pediatrik Kedi ve Köpeklerde Karşılaşılan Hastalıkların Genel Değerlendirilmesi: 964 Olgu (2014-2018). KLİVET 2019 Uluslararası VII. Bahar Sempozyumu (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:5010709)
3. **Kılıç N, Kibar B.** Kongenital intestinal atrezili buzağlarda bazı hematolojik parametreler ile serum kardiyak belirteçlerin düzeyinin araştırılması. 5.Sürü Sağlığı ve Yönetimi Kongresi 2018 (Tam Metin Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:4726775)
4. **Erdoğan G, Kılıç N, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Beceriklisoy HB, Akkuş T.** The effects of preanesthetic Sildenafil citrate usage on fetomaternal circulation in pregnant rabbits. ESDAR 2018 (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:4283422)
5. **Bilgen Şen Z, Yayingül R, Kibar B, Yüksel HT, Belge A..** Köpeklerde kronik otitis externa: İdentifikasyon, İzolasyon ve Sağıltım (39 olgu). XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi 2018 (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)(Yayın No:4934586)
6. **Kılıç N, Kibar B, Kandemir Ö, Tekin S.** Presurgical Preparations in Camels. 2nd International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics (ICAVST)October 4-8, 2017 Skopje / MACEDONIA (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3885702)
7. **Kılıç N, Kandemir Ö, Kibar B.** Develerde göz ve kulak cerrahisi. 2nd International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics (ICAVST)October 4-8, 2017 Skopje / MACEDONIA (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3886090)
8. **Kılıç N, Kibar B, Paşa S, Ural K.** Surgery of the Skin and Adnexal Tissues in Camels. 2nd International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics (ICAVST)October 4-8, 2017 Skopje / MACEDONIA, 2017 (Poster). (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3885945)

9. **Yaygınül R, Kibar B, Kılıç N, Akdoğan C.** Repair of an Oronasal Fistule Using Rotational Flap Technique. 2nd International Congress on Advances in Veterinary Sciences Technics 2017 (ICAVST)October 4-8, 2017 Skopje / MACEDONIA (Özet Bildiri/Poster)(Yayın No:3885330)

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

1. **Erdoğan G, Uçar EH, Kibar B, Peker C, Akkuş T.** Köpekte Nadir Görülen Bir Postpartum Komplikasyonu Vaginal Evisceration. Ulusal Veteriner Doğum Ve Jinekoloji Kongresi 2015 (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:2490939).
2. **Yaygınül Rahime, Kibar Büşra, İbrahim Süner, Belge Ali.** A Case of Pectus Excavatum in a Cat. 3. Veteriner Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 2015 (Tam Metin Bildiri/Poster)(Yayın No:2457949).
3. **Kılıç N, Bilgen Şen Z, Kibar B.** Bir Türk Kangal Köpeğinde konjenital krikofarengal akalazya olgusu 14. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi Antalya, 2014.